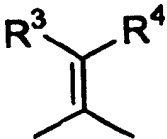




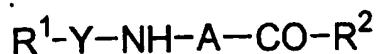
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 31/165, 31/166, 31/167, 31/197, 31/216, 31/40, 31/415, 31/425, 31/44, 31/445, 31/47, 31/495, 31/505, 31/695, A61P 25/28, C07C 233/87, 237/22, C07D 209/16, 211/58, 213/56, 213/70, 213/74, 215/38, 231/38, 239/26, 241/12, 277/44, 417/12, C07F 7/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/24392 (43) 国際公開日 2000年5月4日(04.05.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05871 (22) 国際出願日 1999年10月25日(25.10.99) (30) 優先権データ 特願平10/304317 1998年10月26日(26.10.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小島深一(KOJIMA, Shinichi)[JP/JP] 〒658-0032 兵庫県神戸市東灘区向洋町中1丁目4-128-804 Hyogo, (JP) 堤 靖(TSUTSUMI, Yasushi)[JP/JP] 〒662-0871 兵庫県西宮市愛宕山19-27 Hyogo, (JP) 山賀 博(YAMAGA, Hiroshi)[JP/JP] 〒564-0022 大阪府吹田市末広町11番15号 Osaka, (JP) 西原紀夫(NISHIHARA, Toshio)[JP/JP]</p>	<p>豊田知宏(TOYODA, Tomohiro)[JP/JP] 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4番15号 住友製薬 西宮寮内 Hyogo, (JP) 伊藤 彰(ITO, Akira)[JP/JP] 〒669-1547 兵庫県三田市富士が丘6丁目5-11 Hyogo, (JP) (74) 代理人 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: β-AMYLOID FORMATION INHIBITORS (54)発明の名称 βアミロイド生成抑制剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by the following general formula which are useful in treating Alzheimer's disease, etc. because of having an effect of inhibiting the formation of β-amyloid: $R^1-Y-NH-A-CO-R^2$ wherein R^1 represents optionally substituted aryl, an optionally substituted unsaturated heterocycle or optionally substituted alkyl; R^2 represents optionally substituted amino, optionally substituted alkoxy or hydroxy; -Y- represents -CO-, etc.; and -A- represents a group of formula (I), etc. wherein one of R^3 and R^4 represents hydrogen, halogeno, -S(O)_n-X (wherein n is 0, 1 or 2; and X represents optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or an optionally substituted unsaturated heterocycle), optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl, while the other one of R^3 and R^4 represents optionally substituted aryl or an optionally substituted unsaturated heterocycle.</p>		

(57)要約

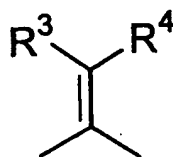
式:



[式中、 R^1 は、置換もしくは無置換のアリール、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環または置換もしくは無置換のアルキルを表す。 R^2 は、置換もしくは無置換のアミノ、置換もしくは無置換のアルコキシまたは水酸基を表す。

—Y—は、—CO—等を表す。

—A—は、式:



(式中、 R^3 および R^4 のうち一方は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S(O)_n$ — X (n は0、1または2を表し、 X は置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。)、置換もしくは無置換のアルキルまたは置換もしくは無置換のアリールを表す。

R^3 および R^4 のうち他方は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。)で表される基等を表す。]で表される化合物は β アミロイド生成抑制作用を有しアルツハイマー病の治療等に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

 β アミロイド生成抑制剤

5 技術分野

本発明は、アルツハイマー病の治療剤等として有用な β アミロイド生成抑制剤に関する。

背景技術

近年、老人人口の増加に伴い、老人性痴呆症の治療に有効な医薬品の開発が強く望まれている。老人性痴呆症の代表的疾患であるアルツハイマー病は、脳の萎縮、老人斑の沈着および神経原線維変化を特徴とする神経変性疾患で、神経細胞の脱落が痴呆症状を引き起こす。アルツハイマー病患者では、病理組織学的研究により、老人斑が沈着しそれにより神経細胞が脱落し脳の萎縮が生じる。

老人斑の主成分である β アミロイドは細胞毒性作用を有しており、アルツハイマー病における神経細胞死を引き起こしている一因である (Yankner, B. et al. Science, 245, 417-420(1989); Cai, X., Gold, T. & Younkin, S. Science, 259, 514-516(1993); Rose, A. Nature Med. 2, 267-269(1996); Scheuner, D. et al. Nature Med. 2, 864-869(1996))。

β アミロイドは39-43残基のアミノ酸からなる凝集しやすいペプチドであり、その前駆体であるアミロイド前駆体蛋白質がプロセシングされることにより、生成される (Haass, C. & Selkoe, D. Cell 75, 1039-1042(1993)); Roher, A. E., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10836-10840(1993))。

アミロイド前駆体蛋白質は膜貫通部位を持つ蛋白質 (Kang, J. et al. Nature, 325, 733-736(1987)) で、 β アミロイドの17残基目付近 α 部位で切断を受け、N末端を含む分子量約120kDaの断片が細胞外に分泌される (Seubert, P. et al. Nature, 361, 260-262(1993))。一方、 β アミロイドはアミロイド前駆体蛋白質のC末端領域に存在し、 β アミロイドの両端で切断を受け産生した β アミロイドが細胞外に分泌される。

β アミロイドの産生を抑制する薬剤はアルツハイマー病の治療剤又は進行を抑

制する薬剤として期待されている。

したがって、 β アミロイドの生成を抑制する薬剤の研究も進められており、例えば、ロダニン誘導体 (US 5523314)、ベンズイミダゾール誘導体 (US 5552426)、セロトニン再取り込み抑制剤 (WO 97/10816)、アシルアミノアルコール誘導体 (WO 96/39194)、ピンポセチン誘導体 (WO 96/25161) が知られている。しかし、未だ十分なものは得られていない。

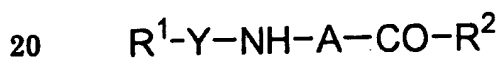
発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、アルツハイマー病の治療剤等として有用な新規な β アミロイド生成抑制剤を提供することにある。また、本発明が解決しようとする他の課題は、 β アミロイド生成抑制剤等として有用な新規な化合物を提供することにある。

本発明は、新規な β アミロイド生成抑制剤である。すなわち、本発明は、 β アミロイド生成抑制による神経変性疾患治療剤である。いいかえれば、本発明は、 β アミロイド生成抑制による神経細胞死の抑制剤に関する。詳細には、本発明の β アミロイド生成抑制剤は、アルツハイマー病の治療剤、予防剤、進行の抑制剤、老人斑の生成抑止剤、老人斑の沈着による神経細胞の脱落抑制剤である。

本発明の要旨は、以下の通りである。

[1] 式1:

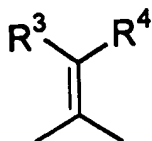


[式中、 R^1 は、置換もしくは無置換のアリール、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環または置換もしくは無置換のアルキルを表し、 R^2 は、置換もしくは無置換のアミノ、置換もしくは無置換のアルコキシまたは水酸基を表し、

—Y—および—A—は、

(1) —Y—が、—CO—を表し、

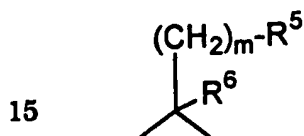
—A—は、式:



- 5 (式中、 R^3 および R^4 のうち一方は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S(O)_n$ 、 $-X$ (n は 0、1 または 2 を表し、 X は置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。)、置換もしくは無置換のアルキルまたは置換もしくは無置換のアリールを表し、 R^3 および R^4 のうち他方は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。) で表される基を表すか、

(2) $-Y-$ が、 $-CO-$ または $-SO_2-$ を表し、

$-A-$ は、式：



(式中、 R^5 は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表し、 m は、0、1 または 2 を表し、 R^6 は、水素原子またはアルキルを表す。) で表される基を表す。]

- 20 で表される化合物またはその薬学上許容される塩を含有する β アミロイド生成抑制剤。

- [2] R^2 が $-N(R^7)R^8$ または $-OR^9$ [式中、 R^7 および R^8 は、一方が水素原子または低級アルキルを表し、他方が置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表すか、または双方が独立して水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルを表し、 R^9 は水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルを表す。] である[1]記載の β アミロイド生成抑制剤。

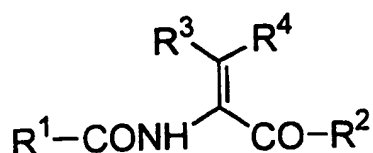
[3] R^7 および R^8 が、一方が水素原子または低級アルキルであり、他方が 2-チアゾリルであるか、または双方が独立して水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルであり、 R^9 が水素原子または置換もしくは無置換の低級

アルキルである[2]記載のβアミロイド生成抑制剤。

[4] R¹が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のチエニルである[1]から[3]のいずれか記載のβアミロイド生成抑制剤。

[5] 式1a:

5



[式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、[1]における定義と同義である。]

10 表される化合物である[1]記載のβアミロイド生成抑制剤。

[6] R³が、水素原子、ハロゲン原子、-S(O)_n-X (nおよびXは[1]における定義と同義である。)、置換もしくは無置換のアルキルまたは置換もしくは無置換のアリールであり、R⁴が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環である[5]記載のβアミロイド生成抑制

15 剤。

[7] R³が、ハロゲン原子または-S-X (Xは[1]における定義と同義である。)であり、R⁴が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環である[5]記載のβアミロイド生成抑制剤。

[8] R³およびR⁴のうち一方は、-S-X (Xは[1]における定義と同義である。)であり、他方は、置換もしくは無置換のアリールである[5]記載のβアミロイド生成抑制剤。

[9] R²が-N(R⁷)R⁸または-OR⁹ [式中、R⁷、R⁸およびR⁹は[2]における定義と同義である。]である[5]から[8]のいずれか記載のβアミロイド生成抑制剤。

25 [10] R²が-N(R⁷)R⁸ [式中、R⁷およびR⁸は、一方が水素原子または低級アルキルを表し、他方が置換もしくは無置換の低級アルキルを表す。]である[5]から[8]のいずれか記載のβアミロイド生成抑制剤。

[11] R²が-OR⁹ [式中、R⁹は、置換低級アルキルを表す。]である[5]から[8]のいずれか記載のβアミロイド生成抑制剤。

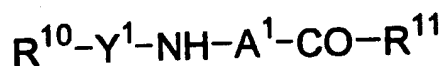
[12] R^7 および R^8 が、一方が水素原子または低級アルキルであり、他方が2-チアゾリルであるか、または双方が独立して水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルであり、 R^9 が水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルである[9]記載の β アミロイド生成抑制剤。

- 5 [13] R^1 が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のチエニルである[5]から[12]のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

[14] β アミロイドに起因する疾患の治療剤である[1]から[13]のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

- [15] アルツハイマー病治療剤である[1]から[13]のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

[16] 式1' :



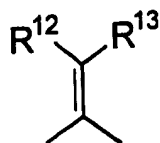
- 15 [式中、 R^{10} は、置換もしくは無置換のアリール、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環または置換もしくは無置換のアルキルを表し、

$-Y^1-$ 、 R^{11} および $-A^1-$ は、

(1) $-Y^1-$ が、 $-CO-$ を表し、

- R^{11} は、置換もしくは無置換のアミノ、置換もしくは無置換のアルコキシまたは水酸基を表し、

$-A^1-$ は、式：



25

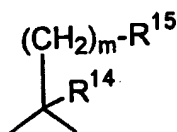
(式中、 R^{12} および R^{13} の一方は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S(O)_n-$ X (n および X は[1]における定義と同義である。)、置換もしくは無置換のアルキルまたは置換もしくは無置換のアリールを表し、他方は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。ただし、

R^{13} は水素原子およびハロゲン原子となることはない。)で表される基を表すか、

(2) $-Y^1-$ が、 $-CO-$ または $-SO_2-$ を表し、

R^{11} は、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環アミノを表し、

5 $-A^1-$ は、式：

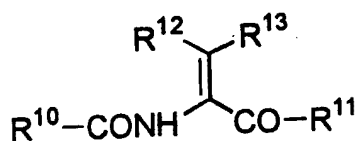


10 (式中、 R^{14} は、水素原子またはアルキルを表し、 R^{15} は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表し、 m は、0、1または2を表す。)で表される基を表す。]

で表される化合物またはその薬学上許容される塩。

[17] 式1' a :

15



20 [式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は[16]における定義と同義である。]

で表される[16]記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[18] R^{12} が、ハロゲン原子または $-S-X$ (X は[1]における定義と同義である。)である[17]記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

25 [19] R^{12} および R^{13} のうち一方は、 $-S-X$ (X は[1]における定義と同義である。)であり、他方は、置換もしくは無置換のアリールである[17]記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[20] X がピリジルである[18]記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[21] R^{11} が $-N(R^7)R^8$ または $-OR^9$ [式中、 R^7 、 R^8 および

R^9 は[2]における定義と同義である。]である[17]から[20]のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

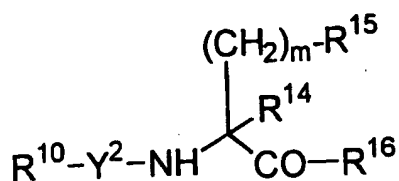
[22] R^{11} が $-N(R^7)R^8$ [式中、 R^7 および R^8 は、一方が水素原子または低級アルキルを表し、他方が置換もしくは無置換の低級アルキルを表す。]である[17]から[21]のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[23] R^{11} が $-OR^9$ [式中、 R^9 は、置換低級アルキルを表す。]である[17]から[21]のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[24] R^7 および R^8 が、一方が水素原子または低級アルキルであり、他方が2-チアゾリルであるか、または双方が独立して水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルであり、 R^9 が水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルである[21]記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[25] R^{10} が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のチエニルである[17]から[24]のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[26] 式1' b :



[式中、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} および m は[16]における定義と同義である。 $-Y^2-$ は、 $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表す。 R^{16} は、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環アミノを表す。]

で表される[16]記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[27] R^{16} が、2-チアゾリルアミノである[26]記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[28] R^{10} が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のチエニルである[26]または[27]記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[29] mが1である[26]から[28]のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[30] [16]から[29]のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩からなる医薬。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明において、無置換のアリールとしては、例えば炭素数6から10のアリールが挙げられ、具体的にはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

- 本発明において、無置換の不飽和ヘテロ環としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1-3個の原子を含む単環の5員環もしくは6員環の不飽和ヘテロ環、または該5員環もしくは6員環にベンゼン環が縮合した2環の不飽和ヘテロ環等が挙げられる。不飽和ヘテロ環の好ましい例としては、芳香族化した不飽和ヘテロ環が挙げられる。5員環の不飽和ヘテロ環としては、具体的には、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、15 トリアゾール等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1から3個の原子を含む単環の5員環不飽和ヘテロ環が挙げられる。6員環の不飽和ヘテロ環としては、具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1-3個の原子を含む6員環の不飽和ヘテロ環が挙げられる。5員環にベンゼン環が縮合した2環の不飽和ヘテロ環としては、具体的には、ベンゾチアゾール、インドール等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1または2個の原子を含む2環の不飽和ヘテロ環が挙げられる。6員環にベンゼン環が縮合した2環の不飽和ヘテロ環としては、具体的には、キナゾリン等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1-3個の原子を含む2環の不飽和ヘテロ環が挙げられる。

本発明において、置換アリールおよび置換不飽和ヘテロ環における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、置換もしくは無置換のアルキル、

アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、水酸基、アルカ
ノイル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、カ
ルボキシル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、
スルファモイル等が挙げられ、それらが独立して1または複数個置換していても
5 よい。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、置換もしくは
無置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボ
ニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、カルボ
キシル等が挙げられる。より具体的にはフッ素原子、塩素原子、シアノ、ニトロ、
メチル、エチル、プロピル、ビニル、エチニル、メトキシ、エトキシ、メトキシ
10 カルボニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセトアミノ、カルボキ
シル等が挙げられる。

本発明において、無置換のアルキルとしては、例えば炭素数1から10の直鎖、
分枝状のアルキルまたは炭素数3から8のシクロアルキル等が挙げられる。具体
的には直鎖、分枝状のアルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、1-メチ
15 ルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチル、1-
メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘ
キシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-
メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、オクチル、デシル等が
挙げられる。シクロアルキルとしては、具体的には、シクロプロピル、シクロブ
20 チル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が
挙げられる。

本発明において、無置換の低級アルキルとしては、例えば炭素数1から6の直
鎖または分枝状のアルキルが挙げられる。具体的にはメチル、エチル、プロピル、
1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチ
25 ル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロ
ピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル等が挙げられる。

本発明において、置換アルキルおよび置換低級アルキルにおける置換基として
は、例えば、ハロゲン原子、アリール、不飽和ヘテロ環、飽和ヘテロ環、シアノ、
ニトロ、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、水酸基、アルカ

ノイル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、トリアルキルシリル等が挙げられ、それらが独立して1または複数個置換していてもよい。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、アリール、

- 5 不飽和ヘテロ環、飽和ヘテロ環、ジアルキルアミノ、カルボキシル、トリアルキルシリル等が挙げられる。より具体的にはフッ素原子、塩素原子、フェニル、ピリジル、チエニル、ピロリジル、ジメチルアミノ、カルボキシル、トリメチルシリル等が挙げられる。ここで、不飽和ヘテロ環としては、前記と同じであり、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1-3個の原子を含む単環の5員環もしくは6員環の不飽和ヘテロ環、または該5員環もしくは6員環にベンゼン環が縮合した2環の不飽和ヘテロ環等が挙げられる。不飽和ヘテロ環の好ましい例としては、芳香族化した不飽和ヘテロ環が挙げられる。

- 上記した置換アリール、置換不飽和ヘテロ環、置換アルキルおよび置換低級アルキルにおける置換基として例示したアリール、不飽和ヘテロ環、飽和ヘテロ環、
15 アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルカノイルアミノおよびトリアルキルシリルとしては、具体的には以下のものが挙げられる。

- 20 アリール、不飽和ヘテロ環およびアルキルとしては、前記したと同じものが挙げられる。

飽和ヘテロ環としては、例えば、窒素原子が1~2個、酸素原子が0~1個を含む5~7個環のヘテロ環が挙げられる。具体的には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等が挙げられる。

- 25 アルケニルとしては、例えば炭素数2から10の直鎖または分枝状のアルケニル等が挙げられる。具体的には、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-ペンテニル等が挙げられる。

アルキニルとしては、例えば炭素数2から10の直鎖または分枝状のアルキニル等が挙げられる。具体的には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、

3-ブチニル等が挙げられる。

アルコキシとしては、例えば炭素数1から10の直鎖または分枝状のアルコキシ等が挙げられる。具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、ペン
5 シ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキ
キシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-エチルブトキシ等
が挙げられる。

アルコシカルボニルとしては、例えば炭素数1から6の直鎖または分枝状のアルコキシ等で置換されたカルボニルが挙げられる。具体的には、メトシカル
10 ボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル等が挙げられる。

アルカノイルとしては、例えば炭素数1から10の直鎖または分枝状のアルカノイル等が挙げられる。具体的には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブ
タノイル、イソブタノイル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、2-メチルブ
タノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。

15 アルキルアミノとしては、例えば炭素数1から6の直鎖または分枝状のアルキル等で置換されたアミノが挙げられる。具体的には、メチルアミノ、エチルア
ミノ、プロピルアミノ等が挙げられる。

ジアルキルアミノとしては、例えば同一または異なった炭素数1から6の直鎖または分枝状のアルキル等で置換されたアミノが挙げられる。具体的には、ジメ
20 チルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ等が挙げ
られる。

アルキルカルバモイルとしては、例えば炭素数1から6の直鎖または分枝状のアルキル等で置換されたカルバモイルが挙げられる。具体的には、メチルカルバ
モイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル等が挙げられる。

25 ジアルキルカルバモイルとしては、例えば同一または異なった炭素数1から6の直鎖あるいは分枝状のアルキル等で置換されたカルバモイルが挙げられる。具
体的には、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバ
モイル、ジプロピルカルバモイル等が挙げられる。

アルカノイルアミノとしては、例えば炭素数1から6のアルカノイルで置換さ

れたアミノが挙げられる。具体的には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ等が挙げられる。

トリアルキシルシルとして、例えば同一または異なった炭素数1から6の直鎖または分枝状の3個のアルキル等で置換されたシルが挙げられる。具体的には、トリメチルシル、トリエチルシル、エチルジメチルシル、*t*-ブチルジメチルシル等が挙げられる。

本発明において、無置換のアルコキシとしては、上記したと同じものが挙げられる。置換アルコキシとしては、例えばアシルオキシで置換されたメトキシが挙げられ、具体的には、アセトキシメトキシ、ピバロイルオキシメトキシ、1-エトキシカルボニルオキシメトキシ、フタリジルオキシメトキシ等が挙げられる。

本発明において、置換アミノにおける置換基としては、例えば、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環、置換もしくは無置換のアリール、置換もしくは無置換のアルキル、アルケニル、アルキニル等が挙げられ、これらの任意の1または2つがアミノに置換してよい。ここで、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環としては、前記と同じであり、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1-3個の原子を含む単環の5員環もしくは6員環の不飽和ヘテロ環または該5員環もしくは6員環にベンゼン環が縮合した2環の不飽和ヘテロ環等が挙げられる。不飽和ヘテロ環の好ましい例としては、芳香族化した不飽和ヘテロ環が挙げられる。置換もしくは無置換のアリール、置換もしくは無置換のアルキル、アルケニル、アルキニル等も前記と同じである。

無置換の飽和ヘテロ環としては、例えば、窒素原子が1-2個、酸素原子が0-1個を含む5-7員環のヘテロ環が挙げられる。具体的には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等が挙げられる。置換飽和ヘテロ環の置換基としては、例えば置換不飽和ヘテロ環における置換基と同じものが挙げられる。

また、置換アミノは、例として、ピペリジノ等のように窒素原子を含む環状構造をとり、置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環基となってもよい。

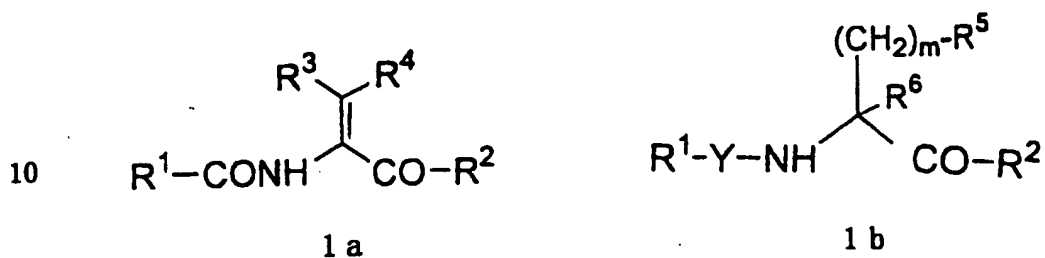
ここで、無置換の含窒素ヘテロ環基としては、例えば窒素原子1つを含み、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択され

- る1または2つの原子を含んでもよい単環の5員環もしくは6員環の含窒素ヘテロ環、または該5員環もしくは6員環に別の5員環もしくは6員環が縮合した2環の含窒素ヘテロ環等が挙げられる。好ましくは窒素原子1つを含み、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1または2つの原子を含んでもよい単環の5員環または6員環の飽和含窒素ヘテロ環基等が挙げられる。具体的には、ピロリル等の単環の5員環の飽和含窒素ヘテロ環基、モルホルル、ピペラジニル等の単環の6員環の飽和含窒素ヘテロ環基等が挙げられる。置換含窒素ヘテロ環基における置換基としては、例えば置換不飽和ヘテロ環における置換基と同じものが挙げられる。
- 10 好ましい置換アミノにおける置換基としては、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環が挙げられる。
- 置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環の好ましい例として、置換もしくは無置換の含窒素不飽和ヘテロ環が挙げられ、特に好ましくは、置換もしくは無置換の2-チアゾリル、置換もしくは無置換の2-ベンゾチアゾリル等が挙げられる。
- 15 ここで、含窒素不飽和ヘテロ環としては、例えば窒素原子1つを含み、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1または3つの原子を含んでもよい単環の5員環もしくは6員環の含窒素不飽和ヘテロ環、または該5員環もしくは6員環に別の5員環もしくは6員環が縮合した2環の含窒素不飽和ヘテロ環等が挙げられる。
- 20 本発明において、ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。ハロゲン原子の好ましい例としては、塩素原子、臭素原子が挙げられる。
- 本発明において、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環アミノとしては、前記したと同じ置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環が置換したアミノが挙げられる。
- 25 薬学上許容される塩としては、式1の化合物が塩基性基を有する場合は、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、あるいは酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、式1の化合物が酸性基を有する場

合は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、リジン塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

また、本発明には、式1の化合物またはその薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。

- 5 本発明の式1の化合物は、 $-Y-$ および $-A-$ の定義により、以下の式1 aおよび式1 bで表わされる化合物に分けられる。

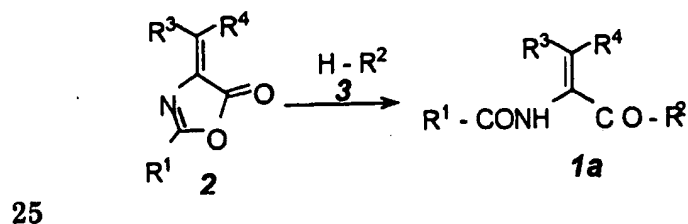


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 $-Y-$ および m は前記[1]に同じである。]

- 15 本発明の式1の化合物のなかで、前記した式1'の化合物が新規化合物であり、この新規化合物は、 $-Y^1-$ および $-A^1-$ の定義により前記した式1' aおよび式1' bで表わされる化合物に分けられる。

式1の化合物(式1 aおよび式1 bで表わされる化合物)は、例えば下記の方法によって製造することができる。

20 1. 式1 aの化合物の製造法



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記[1]における定義と同義である。]

式2の5-オキサゾリジノンと式3の化合物を反応させることで、式1 aの化合物を製造することができる。

式3の化合物がアミンである場合は、例えば、式2の5-オキサゾリジノンと式3のアミンを、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン（以下、THFと略すこともある）等のエーテル系溶媒等の不活性溶媒中、室温～溶媒の沸点の温度で、反応させることで式1aの化合物を製造することができる。式3の
5 アミンがアリールアミン、不飽和ヘテロ環アミン等の反応性が低いアミンである場合は、式3のアミンを水素化ナトリウム等の金属塩基類と反応させて金属アミドとして、式2の5-オキサゾリジノンと反応させることもできる。

式3の化合物が置換もしくは無置換のアルコールである場合は、式2の5-オキサゾリジノンを通常の方法で加アルコール分解することで、 R^2 が置換もしくは
10 は無置換のアルコキシである式1aの化合物を製造することができる。例えば、式2の化合物をt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド存在下にアルコールを作用させるか、あるいはTHF等のエーテル溶媒中、式3のアルコールを水素化ナトリウム等の金属塩基と反応させて金属アルコキシドとし、式2の5-オキサ
15 1aの化合物に、塩基存在下、対応する置換もしくは無置換のハロゲン化アルキルを反応させてエステル化することで R^2 が置換もしくは無置換のアルコキシである式1aの化合物を製造することもできる。ここで、ハロゲン化アルキルとは、塩素原子等のハロゲン原子で置換されたアルキルである。

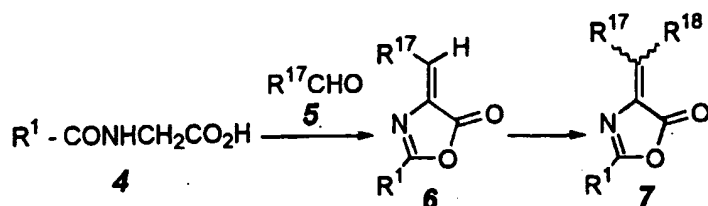
式3の化合物が水である場合は、式2の5-オキサゾリジノンを通常の方法で
20 加水分解することで、 R^2 が水酸基である式1aの化合物を製造することができる。例えば、式2の化合物をアルコール系溶媒中にて水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解することで実施できる。さらに R^2 が水酸基である式1aの化合物は R^2 がアルコキシである式1aの化合物から加水分解、還元または酸化等を行いカルボン酸に変換することで製造することができる。

25 R^3 または R^4 が $-S(O)_n-X$ （ n 、 X は前記[1]における定義と同義である）である式1aの化合物は、 R^3 または R^4 が塩素原子、臭素原子等である式1aの化合物を、THFなどのエーテル系溶媒中、室温から溶媒の沸点の温度で、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン（以下、DBUと略すこともある）等のアミン系塩基または水素化ナトリウム等の金属塩基等

の塩基存在下、式： $H-SX$ （ X は前記[1]における定義と同義である）と反応させ、必要に応じて酸化することでも製造することができる。

式2の5-オキサゾリジノンのうちの1部の化合物は、以下のようにして製造することができる。

5



- 10 [式中、 R^1 は、前記[1]における定義と同義である。 R^{17} は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。 R^{18} は、塩素原子、臭素原子または $-S(O)_n-X$ （ n 、 X は前記[1]における定義と同義である）を表す。]

式4の化合物と式5のアルデヒドを反応させることで、式6の5-オキサゾリジノンを製造することができる。反応条件としては、例えば、酢酸ナトリウム存在下、無水酢酸を反応溶媒として、50～140℃で反応することができる。式4の化合物は公知の方法により、グリシンまたはグリシン誘導体をN-アシル化することで、容易に製造することができる。

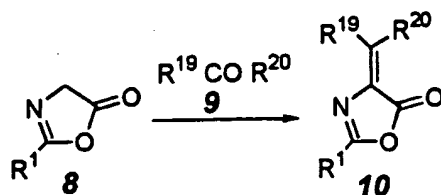
R^{18} が塩素原子または臭素原子である式7の5-オキサゾリジノンは、式6の5-オキサゾリジノンを塩素化または臭素化することで製造することができる。反応条件としては、例えばクロホルム等のハロゲン系溶媒等の不活性有機溶媒中、塩素または臭素を0℃～室温で反応させ、続いて、トリエチルアミン、DBU等の塩基を反応させることで、塩素化または臭素化することができる。

R^{18} が $-S(O)_n-X$ （ n 、 X は前記[1]における定義と同義である）である式7の5-オキサゾリジノンは例えば R^{18} が塩素原子または臭素原子である式7の化合物をTHF等のエーテル系溶媒中、0℃～室温でDBU等のアミン系塩基存在下、式 $H-SX$ （ X は前記[1]における定義と同義である）と反応させ、必要に応じて酸化することで製造できる。多くの場合、式7の5-オキサゾリジノンは、二重結合の幾何異性体の混合物として得られるが、例えばシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー等の通常の精製手段によって、2種の幾何異性体をそれぞれ分離精製することができる。

式3の化合物は公知であり、公知の方法で容易に製造することができる。

式2の5-オキサゾリジンのうちの他の化合物は以下のようにして製造することができる。



10

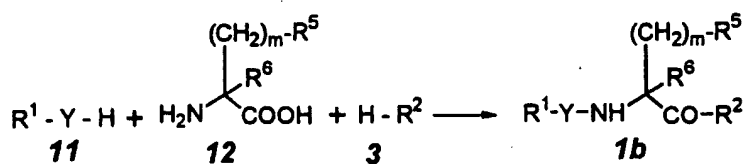
[式中、 R^1 は、前記[1]における定義と同義である。 R^{19} および R^{20} の一方は、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表し、他方は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。]

15 ベルギー特許903194号公報記載の方法に従って、式8の5-オキサゾリジノンと式9のケトンと反応させることで、式10の5-オキサゾリジノンを製造することができる。具体的な反応条件としては、例えばTHF等のエーテル系溶媒等の不活性有機溶媒中、ピリジン／四塩化チタン存在下、反応させることで製造することができる。

20 あるいはSynthesis, 832 (1978)記載の方法に従って、N-アシルグリシンとアリールアルキルケトンとをTHF中無水酢酸、四酢酸鉛存在下環化、脱水縮合を行うことにより幾何異性体混合物として製造できる。

本発明の式1'aで表わされる化合物も、上記した製造法により同様にして製造することができる。

25 2. 式1bの化合物の製造法



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 $-Y-$ および m は、前記[1]における定義と同義である。]

式11で $-Y-$ が $-CO-$ を表す場合は、式11のカルボン酸と、式12のアミノ酸と、必要に応じて式3の化合物をアミド化反応させることで、式1bの化合物を製造することができる。アミド化反応としては、通常の方法が挙げられ、例えば、カルボン酸を活性化してアミンと反応させる方法、縮合剤を用いる方法等が挙げられる。カルボン酸を活性化してアミンと反応させる方法としては、例えば、カルボン酸を酸無水物に導き、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等の不活性有機溶媒中、トリエチルアミン等のアミン等の塩基存在下、 0°C ～室温で反応することができる。縮合剤を用いる方法における縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤が挙げられる。

また、 R^3 および R^4 の一方が水素原子である式1aの化合物を、水素添加反応をすることでも式1bの化合物を製造することができる。

式11で Y が $-SO_2-$ を表す場合は、式11のスルホン酸を塩化物にした後、上記と同様に反応することによって、式1bの化合物を製造することができる。

式11および式12の化合物は公知であり、公知の方法により製造することができる。

式1' bで表わされる化合物も上記した製造法により同様に製造することができる。

本発明に含まれる化合物は、不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあつては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割が挙げられる。

光学分割法としては、本発明化合物またはその中間体を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン

酸類、酒石酸、 α -ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)と塩を形成させることもできる。

- また本発明化合物またはその中間体がカルボキシ基等の酸性置換基を有する
- 5 場合は光学活性なアミン (例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させることもできる。

- 塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。
- 10 析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要な結晶を不活性溶媒中 (例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、
- 15 トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要な結晶を得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

- 本発明の式1の化合物は、 β アミロイド生成を抑制する作用を有しており、アルツハイマー病の治療剤等として有用である。式1の化合物が、 β アミロイド生
- 20 成抑制作用を有していることは、例えば、以下の試験を行うことで確かめることができる。

- 例えば、*in vitro*試験の場合には、Clarke等の方法 (FEBS Letters 430 (1998), 419-423)と同様にして、モルモット胎仔脳より神経グリア混合初代培養を確立する。培養細胞を含む培養液に本発明化合物のDMSO溶液を添加し、一定時間経過後、
- 25 培養上清中の β アミロイド量を、抗 β アミロイド抗体を用いたELISA法等を用いて定量し対照と比較することによって、 β アミロイド生成抑制作用を有していることを確かめることができる。

*in vivo*試験の場合には、Eckman等の方法 (Neurobiology of Aging supp. 17 (1996) S68)と同様にして、ハートレー系モルモットに本願化合物溶液を経口

でまたは静脈内に投与する。一定時間経過後、血中または脳脊髄液内の β アミロイド量を、ELISA法等を用いて定量し対照と比較することによって、 β アミロイド生成抑制作用を有していることを確かめることができる。

また、 β アミロイド前駆体をコードする遺伝子（例えば、A P P -695遺伝子
5 (Nature, 325, 733-736(1987))、A P P -751 遺伝子 (Nature, 331, 525-527(1988) ; Nature, 331, 528-530(1988))、A P P -770 遺伝子 (Nature, 331, 530-532(1988))またはこれらの遺伝子の改変体等) でチャイニーズハムスター卵巣細胞、ラット大脳皮質神経細胞初代培養系細胞等の宿主細胞を形質転換し、本発明化合物の存在下でのその細胞からの β アミロイドの生成量を、ELISA法等を用いて定量し対照と比較することによって、 β アミロイド生成抑制作用を有していることを行うことで確かめることができる。

本発明の β アミロイド生成抑制剤は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。
15 経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシエ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液又は懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）等が挙げられる。

上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤
20 される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼ
25 ラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシエ剤も同様の方法で製造できる。

- 注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水ープロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコールまたは／及びプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。
- 10 局所投与剤としては、上記の液剤及び、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明化合物と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤及び担体と混合し製造できる。軟膏及びクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤及び／またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蠟等が挙げられる。

- ローションは、水性又は油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。
- 20

- 散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性又は非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。
- 25

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。

本発明化合物を有効成分とする、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製

剤を経鼻的に投与できる。

- 投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約1000mgの範囲、好ましくは約5～約500mg、特に好ましくは約10～約200mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましくは約1～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

- 以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

(E)-2-(4-フルオロベンゾイル) アミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド

- 15 (1) N-(4-フルオロベンゾイル) グリシン

- グリシン7.5g (0.1mol) を1, 4-ジオキサン100mlと2N水酸化ナトリウム水溶液50mlの混合液に溶かし氷冷後、4-フルオロベンゾイルクロリド15.9g (0.1mol) と2N水酸化ナトリウム水溶液50mlを同時に滴下した。1.5時間攪拌後、ジオキサンを減圧留去し、残った水層はエーテルにて洗浄後、濃塩酸にて酸性にした。生じた結晶を濾取、水洗、減圧乾燥することにより表題の化合物18.2g (収率92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.91 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.32 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.94 (2H, dd, $J=6, 9\text{Hz}$), 8.87 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 12.7 (1H, br).

- 25 (2) (Z)-4-フェニルメチレン-2-(4-フルオロフェニル) オキサリジン-5-オン

4-フルオロベンゾイルグリシン18g (91mmol)、ベンズアルデヒド9.7g (91mmol)、無水酢酸ナトリウム7.5g (91mmol) を無水酢酸75mlに加え100℃にて3時間攪拌した。反応液を放冷後、エタノール50mlを加え15分間攪拌した。生じた結晶を濾取、冷エタノール(50

ml × 2)、温水 (50 ml) にて順次洗浄し、減圧乾燥することにより表題の化合物 14. 3 g (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.23 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.47-7.51 (3H, m), 8.18-8.23 (4H, m).

- 5 (3) (E), (Z) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾリジン - 5 - オン

(Z) - 4 - フェニルメチレン - 2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾリジン - 5 - オン 1. 5 g (5. 6 mmol)、炭酸カルシウム 0. 45 g (4. 5 mmol)、水数滴をクロロホルム 40 ml に加え攪拌後、15 分間塩素ガスを
10 吹き込んだ。反応液を終夜攪拌後、不溶物を濾去し減圧濃縮した。残渣を THF 30 ml に溶解し、トリエチルアミン 3 ml を加え 30 分間加熱還流した。反応液は減圧濃縮後、クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : トルエン = 2 : 1 - 1 : 1) にて精製することにより、表題の化合物
15 E 体 (低極性異性体) 65 mg (収率 4%)、Z 体 (高極性異性体) 55 mg (収率 3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz)

E 体 : 7.20 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47-7.53 (3H, m), 8.12 (2H, dd, $J=5.3$, 8.9 Hz), 8.18-8.24 (2H, m).

- 20 Z 体 : 7.21 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.44-7.53 (3H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.17 (2H, dd, $J=5.3$, 8.9 Hz).

(4) (E) - 2 - (4 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(E) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (4 - フルオロフェニル) オキサ
25 ゾリジン - 5 - オン 20 mg (0. 066 mmol) と 2 - アミノチアゾール 13 mg (0. 13 mmol) をトルエン 1 ml 中 100°C にて 2 時間攪拌した。反応液を放冷後、トルエンを留去し、残渣をクロロホルムにて結晶化させることにより、表題の化合物 13 mg (収率 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.27-7.48 (6H, m), 7.53-7.57 (3H, m),

7.87 (2H, dd, J= 5.3, 8.9 Hz), 10.2 (1H, s), 12.8 (1H, s).

実施例 2

(Z) - 2 - (4-フルオロベンゾイル) アミノ-3-クロロ-3-フェニルプ

5 ロペン酸 2-チアゾリルアミド

実施例 1 (3) で得られた (Z) - 4-フェニルクロロメチレン-2- (4-フルオロフェニル) オキサゾリジン-5-オンより、実施例 1 (4) と同様な方法にて表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.17 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.33-7.42
10 (8H, m), 7.47-7.65 (5H, m), 8.10 (2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 10.6 (1H, s),
12.7 (1H, s).

実施例 3

(E) - 2 - (2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ-3-クロロ-3-フェニ

15 ルプロペン酸 2-チアゾリルアミド

(1) N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) グリシン

2, 4-ジクロロベンゾイルグリシンを用い、実施例 1 (1) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.79 (2H, d, J=6Hz), 7.49-7.50 (2H,
20 m), 7.68 (1H, s), 8.52 (1H, t, J=6Hz).

(2) (Z) - 4-フェニルメチレン-2- (2, 4-ジクロロフェニル) オキサゾリジン-5-オン

(1) で得られた N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) グリシンを用いて実施例 1 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.34 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J= 2,
25 8.6Hz), 7.47-7.50 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=2Hz), 8.06 (1H, d, J=8.6Hz),
8.20-8.23 (2H, m).

(3) (E), (Z) - 4-フェニルクロロメチレン-2- (2, 4-ジクロロフェニル) オキサゾリジン-5-オン

(Z) - 4 - フェニルメチレン - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) オキサゾ
リジン - 5 - オン 2.0 g (6.3 mmol) のクロロホルム (40 ml) 溶
液に、15 分間塩素ガスを吹き込んだ。反応液を終夜攪拌後、減圧濃縮した。残
渣を THF 50 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 10 ml を加え、1.
5 5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (ヘキサン : トルエン = 3 : 1 - 2 : 1) にて精製することにより表題
の化合物 E 体 (低極性異性体) 410 mg (収率 18%)、Z 体 (高極性異性
体) 170 mg (収率 8%) を得た。

E 体 ; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz), 7.39 (1H, dd, $J = 2, 8.6\text{Hz}$),
10 7.48-7.52 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.25-
8.29 (2H, m).

Z 体 ; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.40 (1H, dd, $J = 2, 8.6\text{Hz}$),
7.48-7.54 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7.71-7.74 (2H, m), 8.03 (1H, d,
 $J = 8.6\text{Hz}$).

15 (4) (E) - 2 - (2, 4 - ジクロロベンゾイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 -
フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(3) で得られた (E) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (2, 4 - ジク
ロロフェニル) オキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法
で表題の化合物を合成した。

20 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.29 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.38-7.52 (5H,
m), 7.54-7.58 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 10.4 (1H, s), 12.9 (1H, s).

実施例 4

25 (Z) - 2 - (2, 4 - ジクロロベンゾイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニ
ルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

実施例 3 (3) で得られた (E) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (2,
4 - ジクロロフェニル) オキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 2 と同様な方
法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.17 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.32-7.41 (6H,

m), 7.57 (1H, dd, J= 2, 8.6Hz), 7.63 (1H, d, J= 8.6Hz), 7.76 (1H, d, J=2Hz), 10.6 (1H, s), 12.4 (1H, s).

実施例 5

5 (E) - 2 - (3-クロロベンゾイル) アミノ-3-クロロ-3-フェニルプロ ペン酸 2-チアゾリルアミド

(1) N- (3-クロロベンゾイル) グリシン

3-クロロベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 (1) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ δ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 270 MHz) 3.90 (2H, d, J=6Hz), 7.37-7.52 (4H, t, m), 8.75 (1H, t, J=6Hz), 12.6 (1H, br).

(2) (Z) - 4-フェニルメチレン-2- (3-クロロフェニル) オキサゾリ ジン-5-オン

(1) で得られた N- (3-クロロベンゾイル) グリシンを用い、実施例 1
15 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.29 (1H, s), 7.45-7.54 (4H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 8.05 (1H, td, J= 1.3, 8Hz), 8.17-8.22 (3H, m).

(3) (E), (Z) - 4-フェニルクロロメチレン-2- (3-クロロフェニ ル) オキサゾリジン-5-オン

20 (2) で得られた (Z) - 4-フェニルメチレン-2- (3-クロロフェニ
ル) オキサゾリジン-5-オンを用い、実施例 1 (3) と同様な方法で表題の化
合物を合成した。

E 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.43-7.60 (4H, m), 7.98 (1H, td, J= 1.3, 8Hz), 8.09 (1H, t, J= 2Hz), 8.17-8.22 (3H, m).

25 Z 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.44-7.54 (4H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 7.69-7.73 (2H, m), 8.03 (1H, td, J= 1.3, 8Hz), 8.15 (1H, t, J= 2Hz).

(4) (E) - 2 - (3-クロロベンゾイル) アミノ-3-クロロ-3-フェニ ルプロペン酸 2-チアゾリルアミド

(3) で得られた (E) - 4-フェニルクロロメチレン-2- (3-クロロフ

エニル) オキサゾリジン-5-オンを用い、実施例1(4)と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.28 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.40-7.57 (7H, m), 7.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86 (1H, t, $J=2\text{Hz}$),
5 10.3 (1H, s), 12.8 (1H, s).

実施例6

(Z)-2-(3-クロロベンゾイル) アミノ-3-クロロ-3-フェニルプロ
ペン酸 2-チアゾリルアミド

- 10 実施例5(3)で得られた(Z)-4-フェニルクロロメチレン-2-(3-クロロフェニル) オキサゾリジン-5-オンを用い、実施例2と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.17 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.34-7.42 (6H, m), 7.58 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
15 8.11 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 10.5 (1H, s), 12.4 (1H, s).

実施例7

(E)-2-(2-クロロベンゾイル) アミノ-3-クロロ-3-フェニルプロ
ペン酸 2-チアゾリルアミド

- 20 (1) N-(2-クロロベンゾイル) グリシン

2-クロロベンゾイルクロリドを用い、実施例1(1)と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.90 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.37-7.52 (4H, m), 8.75 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 12.6 (1H, br).

- 25 (2) (Z)-4-フェニルメチレン-2-(2-クロロフェニル) オキサゾリジン-5-オン

(1)で得られたN-(2-クロロベンゾイル) グリシンを用い、実施例1(2)と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.33 (1H, s), 7.40-7.54 (5H, m), 7.59

(1H, dd, J= 1.3, 8Hz), 8.11 (1H, dd, J= 1.6, 8Hz), 8.20-8.25 (2H, m).

(3) (E), (Z) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (2 - クロロフェニル) オキサゾリジン - 5 - オン

(2) で得られた (Z) - 4 - フェニルメチレン - 2 - (2 - クロロフェニル) オキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 1 (3) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

E 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.38-7.58 (6H, m), 8.04 (1H, dd, J= 1.6, 8Hz), 8.27-8.31 (2H, m).

Z 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.38-7.58 (6H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J= 1.6, 8Hz).

(4) (E) - 2 - (2 - クロロベンゾイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(3) で得られた (E) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (2 - クロロフェニル) オキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.29 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.36-7.50 (7H, m), 7.54-7.60 (3H, m), 10.4 (1H, s), 12.8 (1H, s).

実施例 8

20 (Z) - 2 - (2 - クロロベンゾイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

実施例 7 (3) で得られた (Z) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (2 - クロロフェニル) オキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.17 (1H, d, J= 3.3Hz), 7.31-7.61 (10H, m), 10.5 (1H, s), 12.3 (1H, s).

実施例 9

(E) - 2 - (4 - メトキシベンゾイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロ

ロペン酸 2-チアゾリルアミド

(1) N-(4-メトキシベンゾイル) グリシン

- グリシンメチルエステル塩酸塩 12.5 g (0.1 mol)、トリエチルアミン 20.2 g (0.2 mol) のジクロロメタン混合液 (200 ml) に氷冷下、
5 4-メトキシベンゾイルクロリド 17.1 g (0.1 mol) を滴下した。反応液は 4 時間室温にて攪拌後、クロロホルムにて希釈し、水、1 N 塩酸で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、得られた結晶をメタノール 100 ml に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、30 分間室温にて攪拌した。メタノールを減圧留去し、残った水層はエーテルにて洗
10 浄後、濃塩酸にて酸性にした。生じた結晶を濾取、水洗、減圧乾燥することにより表題の化合物 21 g (収率 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.68 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 12.6 (1H, br).

- 15 (2) (Z)-4-フェニルメチレン-2-(4-メトキシフェニル) オキサゾリジン-5-オン

(1) で得られた N-(4-メトキシベンゾイル) グリシンを用い、実施例 1 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 3.91 (3H, s), 7.03 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.43-7.51 (3H, m), 8.14 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.17-8.22 (2H, m).

(3) (E), (Z)-4-フェニルクロロメチレン-2-(4-メトキシフェニル) オキサゾリジン-5-オン

- 25 (2) で得られた (Z)-4-フェニルメチレン-2-(4-メトキシフェニル) オキサゾリジン-5-オンを用い、実施例 1 (3) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

E 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 3.90 (3H, s), 7.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.47-7.51 (3H, m), 8.06 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.20-8.23 (2H, m).

Z 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 3.91 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.46-7.51 (3H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 8.11 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

(4) (E) - 2 - (4 - メトキシベンゾイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(3) で得られた (E) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表 5 題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.80 (3H, s), 6.98 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.39-7.47 (3H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.0 (1H, s), 12.8 (1H, s).

10 実施例 10

(Z) - 2 - (4 - メトキシベンゾイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

実施例 9 (3) で得られた (Z) - 4 - フェニルクロロメチレン - 2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 2 と同様な方法で

15 表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.84 (3H, s), 7.07 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.32-7.42 (6H, m), 8.01 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.1 (1H, s), 12.3 (1H, s).

20 実施例 11

(E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

馬尿酸を用いて実施例 1 (1) - (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.28 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.45 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.56 (3H, m), 7.79 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.2 (1H, s), 12.8 (1H, s).

実施例 12

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

馬尿酸を用いて実施例 1 (1) - (3) 及び実施例 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ δ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 270 MHz) 7.17 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.33-7.43 (6H, m), 7.54 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.3 (1H, s), 12.4 (1H, s).

実施例 1 3

- 10 (E) - 2 - (2, 2 - ジクロロ - 1 - ヘキサノイル) アミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(1) N - (1 - ヘキサノイル) グリシン

- グリシンメチルエステル塩酸塩 12.5 g (0.1 mol)、1 - ヘキサノ酸 11.6 g (0.1 mol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 13.5 g (0.1 mol)、トリエチルアミン 12.1 g (0.12 mol) のジクロロメタン混合液 (200 ml) に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 19.2 g (0.1 mmol) を加え、3 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹水、1 N 塩酸、飽和重曹水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、
20 残渣をメタノール 150 ml に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 150 ml を加え、2 時間室温にて攪拌した。メタノールを減圧留去し、残った水層は濃塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。抽出層を無水硫酸ナトリウムにて洗浄後、溶媒を減圧留去し、得られた固体をエーテル洗浄、減圧乾燥することにより表題の化合物 12.3 g (収率 71%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.89 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.28-1.36 (4H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 2.28 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.06 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.43 (1H, br t), 9.08 (1H, br).

(2) (Z) - 4 - フェニルメチレン - 2 - (1 - ペンチル) オキサゾリジン - 5 - オン

1-ヘキサノイルグリシン 1.73 g (10 mmol)、ベンズアルデヒド 1.1 g (10 mmol)、無水酢酸ナトリウム 0.82 g (10 mmol) を無水酢酸 10 ml に加え、60℃にて7時間攪拌した。無水酢酸を減圧留去後、残渣を酢酸エチルにて希釈、水、飽和重曹水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒および残ったベンズアルデヒドを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：トルエン=1：1）にて精製することにより表題の化合物 0.96 g（収率40%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.48 (4H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.40-7.47 (3H, m), 8.06-8.11 (2H, m).

(3) (E)、(Z)-4-フェニルクロロメチレン-2-(1,1-ジクロロ-1-ペンチル)オキサゾリジン-5-オン

(2) で得られた (Z)-4-フェニルメチレン-2-(1-ペンチル)オキサゾリジン-5-オンを用い、実施例 1 (3) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

E 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.97 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.37-1.52 (2H, m), 1.62-1.76 (2H, m), 2.58 (2H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 8.11 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

Z 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.99 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40-1.55 (2H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 2.63 (2H, m), 7.45-7.59 (3H, m), 7.70 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

(4) (E)-2-(2,2-ジクロロ-1-ヘキサノイル)アミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド

(3) で得られた (E)-4-フェニルクロロメチレン-2-(1,1-ジクロロ-1-ペンチル)オキサゾリジン-5-オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 270 MHz) 0.85 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.23-1.40 (4H, m), 2.35 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.33-7.55 (6H, m), 10.2 (1H, s), 12.8 (1H, s).

実施例 1 4

(Z) - 2 - (2, 2-ジクロロ-1-ヘキサノイル) アミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド

- 5 実施例 1 3 (3) で得られた (Z) - 4-フェニルクロロメチレン-2-(1, 1-ジクロロ-1-ペンチル) オキサゾリジン-5-オンを用いて実施例 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 0.91 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.33-1.54 (4H, m), 2.50 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.33-7.41 (6H, m), 10.3 (1H, s),
10 12.3 (1H, s).

実施例 1 5

(Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-(4-シアノフェニル) プロペン酸 2-チアゾリルアミド

- 15 (1) (Z) - 4-(4-シアノフェニル) メチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン

馬尿酸と 4-シアノベンズアルデヒドを用い、実施例 1 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 7.19 (1H, s), 7.57 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
20 7.68 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.21 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

(2) (Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-(4-シアノフェニル) プロペン酸 2-チアゾリルアミド

- (1) で得られた (Z) - 4-(4-シアノフェニル) メチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.24 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.50-7.66 (3H, m), 7.92 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.37 (1H, br s), 12.57 (1H, br

s).

実施例 16

5 (E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミド

パイレックス光反応装置を用いて (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - シアノフェニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミド 500 mg (1.3 mmol) のアセトン 300 ml 溶液を窒素雰囲気下 100 W 高圧水銀灯で 1.5 時間照射した。アセトンを減圧留去し、残渣に少量のメタノールを加えた。生じた結晶 (原料) を濾別後、母液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-エーテルにて結晶化させることにより、表題の化合物 160 mg (20% の原料を含む) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.27 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.50-7.65 (5H, m), 7.74 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.90-7.98 (3H, m), 10.65 (1H, s), 12.62 (1H, s).

15

実施例 17

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (2 - ピリジル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(1) (E, Z) - 4 - (2 - ピリジル) メチレン - 2 - フェニルオキサゾリジン - 5 - オン

馬尿酸 5.0 g (28 mmol)、ニコチンアルデヒド 2.6 ml (28 mmol)、無水酢酸ナトリウム 2.29 g (28 mmol) を無水酢酸 8 ml に加え、100℃にて3時間攪拌した。無水酢酸を減圧留去し、残渣を飽和重曹水へ注いだ。生じた沈殿を濾取、水洗、減圧乾燥することにより表題の化合物 (Z : E = 3 : 1) 4.39 g (収率 63%) を褐色固体として得た。

25

Z 体; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 7.23 (1H, s), 7.42-7.70 (4H, m), 8.20 (2H, d, 6.9 Hz), 8.66 (1H, dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz), 8.71 (1H, dt, $J = 10, 1.9$ Hz), 9.21 (1H, d, 2 Hz).

(2) (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (2 - ピリジル) プロペン酸 2 -

チアゾリルアミド

(E, Z) - 4 - (2-ピリジル) メチレン-2-フェニルオキサゾリジン
 - 5-オン 500 mg (2 mmol)、2-アミノチアゾール 300 mg (3
 mmol) のトルエン 10 ml 溶液を 3 時間加熱還流した。トルエンを減圧留去
 5 後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール =
 50 : 1) にて精製することにより、表題の化合物 178 mg (収率 25%) を
 白色粉体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.27 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.35 (1H, s),
 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz), 7.50-7.66 (3H, m), 7.53 (1H, d, $J = 3.6$
 10 Hz), 7.99-8.07 (3H, m), 8.50 (1H, dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz), 8.79 (1H, d, $J =$
 2.0 Hz), 10.31 (1H, br s), 12.60 (1H, br s)

実施例 18

(E) - 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジル) プロペン酸 2-チアゾ
 15 リルアミド

実施例 17 (2) で得られた (Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリ
 ジル) プロペン酸 2-チアゾリルアミドを用いて実施例 16 と同様な方法で表
 題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 6.79 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz),
 20 7.30 (2H, dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.50-7.66 (3H,
 m), 7.92-7.98 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz), 8.43 (1H, d, $J =$
 2.3 Hz), 10.63 (1H, br s), 12.57 (1H, br s).

実施例 19

(Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-(3-チエニル) プロペン酸 2-チアゾ
 25 リルアミド

(1) (Z) - 4 - (3-チエニル) メチレン-2-フェニルオキサゾリジン-
 5-オン

馬尿酸と 3-チオフェンカルボキシアルデヒドを用い、実施例 1 (2) と同様

な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J=4.6, 3.0$ Hz), 7.49-7.65 (3H, m), 7.95 (1H, dd, $J=4.6, 1.7$ Hz), 8.14-8.21 (3H, m).

(2) (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (3 - チエニル) プロペン酸 2 -
5 チアゾリルアミド

(1) で得られた (Z) - 4 - (3 - チエニル) メチレン - 2 - フェニルオキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 270MHz) 7.24 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=5.3, 1.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.50-7.66 (6H, m), 7.92 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.09 (2H, d, 6.9 Hz), 10.11 (1H, s), 12.43 (1H, s).

実施例 20

(E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (3 - チエニル) プロペン酸 2 - チアゾ

15 リルアミド

実施例 19 (2) で得られた (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (3 - チエニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミドを用い、実施例 16 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 270MHz) 6.76 (1H, s), 6.98 (1H, t, $J=3.3$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.45-7.65 (6H, m), 7.95 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 10.43 (1H, s), 12.54 (1H, s).

実施例 21

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (2 - チエニル) プロペン酸 2 - チアゾ

25 リルアミド

(1) (Z) - 4 - (2 - チエニル) メチレン - 2 - フェニルオキサゾリジン - 5 - オン

馬尿酸と 2 - チオフェンカルボキシアルデヒドを用い、実施例 1 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 7.17 (1H, dd, $J=5.0, 3.6$ Hz), 7.46-7.65 (5H, m), 7.73 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.17 (2H, m).

(2) (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (2 - チエニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミド

- 5 (1) で得られた (Z) - 4 - (2 - チエニル) メチレン - 2 - フェニルオキサゾリジン - 5 - オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.15 (1H, dd, $J=5.3, 4.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.50-7.67 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.11 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 9.94 (1H, s), 12.46 (1H, s).

実施例 2 2

- 15 (E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (2 - チエニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミド

実施例 2 1 (2) で得られた (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (2 - チエニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミドを用い、実施例 1 6 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 6.97 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J=5.3, 3.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.46-7.55 (5H, m), 7.95 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 10.43 (1H, s), 12.62 (1H, s).

実施例 2 3

- 25 (E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - ブロモ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(1) 4 - ブロモ - 4 - フェニルプロモメチル - 2 - フェニルオキサゾリジン - 5 - オン

(Z) - 4 - フェニルメチレン - 2 - フェニルオキサゾリジン - 5 - オン 2.0 g (8 mmol) のクロロホルム 30 ml 溶液に室温にて臭素 0.5 ml (1

0 mmol) を加え 19 時間攪拌した。反応液に更に臭素 1.5 ml を加え 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮乾固することにより表題の化合物 3.19 g を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 5.54 (1H, s), 7.40-7.83 (8H, m), 8.18-8.24 (2H, m).

(2) (E)、(Z) - 4 - フェニルプロモメチレン - 2 - フェニルオキサゾリン - 5 - オン

4 - プロモ - 4 - フェニルプロモメチル - 2 - フェニルオキサゾリン - 5 - オン 500 mg (1.2 mmol) の THF (10 ml) 溶液にトリエチルアミン 0.17 ml (1.2 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に更に DBU 5 滴を加え、2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) にて精製することにより表題の化合物 E 体 (低極性異性体) 110 mg、Z 体 (高極性異性体) 32 mg、E、Z 体混合物 105 mg (総収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) E 体 ; 7.45-7.66 (6H, m), 8.17-8.25 (4H, m).

Z 体 ; 7.43-7.56 (5H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.14-8.20 (2H, m).

(3) (E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - プロモ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(E) - 4 - フェニルプロモメチレン - 2 - フェニルオキサゾリン - 5 - オン 50 mg (0.15 mmol) と 2 - アミノチアゾール 18 mg (0.18 mmol) のトルエン (1 ml) 溶液を 4 時間加熱還流した。反応液を放冷後、生じた沈殿を濾取し、トルエンにて洗浄、減圧乾燥することにより表題の化合物 44 mg (収率 68%) を白色粉体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.30-7.44 (3H, m), 7.50-7.69 (6H, m) 8.05 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 10.19 (1H, s), 12.50 (1H, s).

実施例 2 4

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - プロモ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - チアゾリルアミド

5 実施例 2 3 (2) で得られた (Z) - 4 - フェニルプロモメチレン - 2 - フェニルオキサゾリン - 5 - オンを用い、実施例 2 3 (3) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.15 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.26-7.42 (6H, m), 7.50-7.67 (3H, m), 8.02 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 10.20 (1H, s), 12.30 (1H, s).

10

実施例 2 5

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミド

15 (1) (Z) - 4 - (4 - フルオロフェニル) メチレン - 2 - フェニルオキサゾリン - 5 - オン

馬尿酸と 4 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 1 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 7.10-7.30 (3H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 8.15-8.33 (3H, m).

20 (2) (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミド

(1) で得られた (Z) - 4 - (4 - フルオロフェニル) メチレン - 2 - フェニルオキサゾリン - 5 - オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.19-7.30 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.49-7.75 (6H, m), 8.04 (2H, d, $J = 7$ Hz), 10.17 (1H, s), 12.46 (1H, s).

実施例 2 6

(E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロペン酸 2

2-チアゾリルアミド

実施例 25 (2) で得られた (Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロペン酸 2-チアゾリルアミドを用い、実施例 16 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 6.77 (1H, s), 7.12 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.49-7.65 (3H, m), 7.92-7.98 (2H, m), 10.49 (1H, s), 12.49 (1H, s).

実施例 27

- 10 2-ベンゾイルアミノ-3-フェニル-3-メチルチオプロペン酸 2-チアゾリルアミド

2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド (E : Z = 2 : 1) 100 mg (0.26 mmol) とナトリウムチオメトキシド 44 mg (0.63 mmol) のメタノール (1 ml) - アセトニトリル (1 ml) 混合溶液に DBU を 2 滴加え、室温にて終夜攪拌した。反応液はクロロホルムにて希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製することにより表題の化合物 46 mg (収率 45%) を E、Z 体の 1 : 1 混合物として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 1.83 and 1.94 (total 3H, s), 7.09 and 7.23 (total 1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.20-7.70 (9H, m), 8.02 (2H, d, $J = 7$ Hz), 9.47 and 9.90 (total 1H, s), 11.92 and 12.26 (total 1H, br s).

実施例 28

- 25 2-ベンゾイルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-2-ブテン酸 2-チアゾリルアミド

(1) 4-(1-(4-フルオロフェニル)-1-メチル)メチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オン

2-フェニルオキサゾリン-5-オン 300 mg (1.9 mmol)、4-

フルオロアセトフェノン 0.25 ml (2.0 mmol)、ピリジン 0.9 ml (9.3 mmol) の THF (5 ml) 溶液に氷冷下、四塩化チタン 0.27 ml (2.5 mmol) を滴下した。反応液を室温まで徐々に昇温後、更に 1 時間攪拌し、飽和重曹水へ注いだ。酢酸エチルにて抽出後、抽出層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）にて精製することにより表題の化合物 330 mg（収率 63%）を E、Z 体の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 2.64 and 2.78 (total 3H, s), 7.05-7.22 (3H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.90-8.14 (3H, m).

10 (2) 2-ベンゾイルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-2-ブテン酸
2-チアゾリルアミド

(1) で得られた 4-(1-(4-フルオロフェニル)-1-メチル)メチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.16 and 2.25 (total 3H, s), 7.06-7.65 (9H, m), 7.72-7.78 and 7.98-8.04 (total 2H, m), 9.58 and 10.07 (total 1H, s), 11.95 and 12.38 (total 1H, s).

実施例 29

20 2-ベンゾイルアミノ-3-フェニル-3-フェニルチオプロペン酸 2-チアゾリルアミド

2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド (E : Z = 2 : 1) 100 mg (0.26 mmol)、チオフェノール 35 mg (0.32 mmol)、トリエチルアミン 0.11 ml (0.78 mmol) の THF (1 ml) 溶液に室温にて DBU 1 滴を加え 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 50 : 1）にて精製することにより表題の化合物 107 mg（収率 90%）を E、Z 体の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.00-7.60 (15 H, m), 7.63-7.75 and

7.80-7.88 (total 2H, m), 9.89 and 10.03 (1H, br s), 12.12 and 12.59 (total 1H, br s).

実施例 30

5 (Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ナフチル)プロペン酸 2-チアゾ
リルアミド

馬尿酸と 2-ナフタレンカルボキシアルデヒドを用い、実施例 15 (1) - (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

¹H-NMR δ (d₆-DMSO, 270MHz) 7.27 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.48-7.68 (7H, m), 7.78-7.93 (4H, m), 8.07 (1H, br d, J= 6.9 Hz), 8.19 (1H, s), 10.28 (1H, s), 12.56 (1H, s).

実施例 31

15 2-ベンゾイルアミノ-3-フェニル-2-ブテン酸 2-チアゾリルアミド
(4 : 1 の幾何異性体混合物)

(1) 4-(1-フェニル-1-メチル)メチレン-2-フェニルオキサゾリ
ン-5-オン

馬尿酸 2.0 g (11 mmol)、アセトフェノン 1.34 g (11 mmol)、四酢酸鉛 2.48 g (5.6 mmol)、無水酢酸 3.2 ml を THF (10 ml) に加え、15 時間加熱還流した。反応液を放冷後、氷水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出層を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製することにより表題の化合物 85 mg (収率 3%) を白色粉体として得た。

25 ¹H-NMR δ (CDCl₃, 270MHz) 2.80 (3H, s), 7.40-7.60 (6H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.03-8.10 (2H, m).

(2) 2-ベンゾイルアミノ-3-フェニル-2-ブテン酸 2-チアゾリルアミド (4 : 1 の幾何異性体混合物)

(1) で得られた 4-(1-フェニル-1-メチル)メチレン-2-フェニル

オキサゾリン-5-オンを用い、実施例1(4)と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.17 and 2.27 (total 3H, s), 7.07-7.70 (10 H, m), 7.70-7.80 and 7.98-8.05 (total 2H, m), 9.52 and 10.05 (total 5 1H, br s), 11.91 and 12.35 (total 1H, br s).

実施例32

(Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド

10 馬尿酸とベンズアルデヒドを用い、実施例15(1)-(2)と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.32 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.40 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.60 (5H, m), 8.04 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 10.17 (1H, s), 12.48 (1H, s).

15

実施例33

(E)-2-ベンゾイルアミノ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド

20 実施例32で得られた(Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミドを用い、実施例16と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 6.77 (1H, s), 6.15-6.32 (6H, m), 7.44 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.49-7.66 (3H, m), 7.93-7.98 (2H, m), 10.48 (1H, s), 12.47 (1H, s).

25

実施例34

(E)-2-ベンゾイルアミノ-3-(4-アミノカルボニルフェニル)プロペン酸 2-チアゾリルアミド

実施例16で得られた(E)-2-ベンゾイルアミノ-3-(4-シアノフェ

ニル) プロペン酸 2-チアゾリルアミド 50 mg を室温にて濃硫酸 0.5 ml に少しずつ加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、生じた沈殿を濾取、水洗減圧乾燥することにより表題の化合物 (30% の Z 体を含む) 45 mg (収率 88%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 6.73 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.27 (1H, br s), 7.40 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.44-7.60 (3H, m), 7.68 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.86 (1H, br s), 7.86-7.94 (2H, m), 10.51 (1H, s), 12.50 (1H, s).

10 実施例 3 5

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - アミノカルボニルフェニル) プロペン酸 2-チアゾリルアミド

実施例 1 5 で得られた (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - シアノフェニル) プロペン酸 2-チアゾリルアミドを用い、実施例 3 4 と同様な方法で表

- 15 題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.27 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.41 (1H, br s), 7.50-7.66 (4H, m), 7.70 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.98 (1H, br s), 8.04 (2H, d, $J=7$ Hz), 10.25 (1H, s), 12.50 (1H, br s).

20

実施例 3 6

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) プロペン酸 2-チアゾリルアミド

馬尿酸と 4 - メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例 1 5 (1) - (2) と

- 25 同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 3.84 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.50-7.66 (3H, s), 7.77 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.02 (2H, d, $J=7$ Hz).

実施例 3 7

(E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) プロ
ペン酸 2 - チアゾリルアミド

実施例 3 6 で得られた (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - メトキシカ
5 ルボニルフェニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミドを用い、実施例 1 6 と同
様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.26 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.50-7.66 (5H, m), 7.82 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 10.62 (1H, s), 12.67 (1H, s).

10

実施例 3 8

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - カルボキシフェニル) プロペン酸
2 - チアゾリルアミド

実施例 3 6 で得られた (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - メトキシカ
15 ルボニルフェニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミド 100 mg (0.25
mmol) を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に徐々に加え、室温にて 3 時間攪拌し
た。反応液に濃塩酸を加え酸性とし、生じた沈殿を濾取、水洗、減圧乾燥するこ
とにより表題の化合物 94 mg (収率 98%) を白色粉体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.27 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.33 (1H, s),
20 7.50-7.66 (4H, m), 7.74 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.03
(2H, d, $J=8$ Hz), 10.30 (1H, s), 12.62 (1H, br s), 12.94 (1H, br s).

実施例 3 9

(E) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - カルボキシフェニル) プロペン酸
25 2 - チアゾリルアミド

実施例 3 8 で得られた (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - カルボキシ
フェニル) プロペン酸 2 - チアゾリルアミドを用い、実施例 1 6 と同様な方法
で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 6.84 (1H, s), 7.26 (2H, d, $J=3.6$ Hz),

7.32 (1H, d, J= 8 Hz), 7.46 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.50-7.66 (3H, m), 7.80 (2H, d, J= 9 Hz), 7.95 (2H, d, J= 8 Hz), 10.62 (1H, s), 12.58 (1H, br s).

実施例 40

5 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド (E体およびZ体)

2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド (E体) (0.52 mmol) と 2-メルカプトピリジン (0.57 mmol) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に室温で DBU (0.8 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間、50℃で 1.5 時間攪拌した。
10 反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣にクロロホルム/メタノール (1 : 1) を少量加えて生じた沈殿を濾取し、クロロホルムで洗浄後、減圧乾燥することにより、低極性異性体 (R_f 値 0.45 (クロロホルム/メタノール = 20 : 1)) 34 mg (14%) を淡黄色粉末として得た。また母液を濃縮後、クロロホルム/メタノール (1 : 1) を少量加えて生じた沈殿を濾取し、クロロホルムで洗浄後、減圧乾燥することにより、高極性異性体 (R_f 値 0.40 (クロロホルム/メタノール = 20 : 1)) 33 mg (14%) を淡黄色固体として得た。

低極性異性体 : ¹H-NMR δ (d₆-DMSO, 270MHz) 7.12 (1H, ddd, J= 7.2, 4.6, 1.0 Hz), 7.18-7.35 (4H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 7.52-7.63 (4H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.36 (1H, ddd, J= 5.6, 2.1, 1.0 Hz), 10.20 (1H, s), 12.65 (1H, s).

高極性異性体 : ¹H-NMR δ (d₆-DMSO, 270MHz) 7.05 (1H, ddd, J= 7.3, 4.6, 1.0 Hz), 7.14 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.16-7.27 (3H, m), 7.30-7.61 (9H, m), 7.36 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.81 (2H, d, J= 7 Hz), 8.30 (1H, ddd, J= 5.4, 2.7, 1.4 Hz), 10.26 (1H, s), 12.27 (1H, s).

実施例 41

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸

メチルエステル (E体およびZ体)

(1) 2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 メチルエステル (E体)

(E) - 4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリジンを 5
5 (1.8 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 1 滴を室温で加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をジエチルエーテルで懸濁し、沈殿を濾取しジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 258 mg (47%) を淡黄色粉末として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 3.96 (3H, s), 7.30-7.56 (8H, m), 7.63 (2H, d, $J=7$ Hz).

(2) 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 メチルエステル (E体およびZ体)

2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 メチルエス
15 テル (E体) (0.64 mmol) と 2-メルカプトピリジン (0.64 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に DBU (1.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン =
20 1 : 2) で精製することにより低極性異性体 (R_f 値 0.20) 79 mg (32%) を淡黄色固体として、高極性異性体 (R_f 値 0.15) 66 mg (27%) を淡黄色固体として得た。

低極性異性体 : $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 3.61 (3H, s), 7.03 (1H, ddd, $J=7.6, 5.0, 1.0$ Hz), 7.20-7.35 (4H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.83
25 (2H, d, $J=7$ Hz), 8.39 (1H, ddd, $J=5.0, 2.0, 1.0$ Hz), 9.01 (1H, s).

高極性異性体 : $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 3.92 (3H, s), 6.95 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0$ Hz), 7.23-7.66 (12H, m), 7.90 (1H, s), 8.34 (1H, ddd, $J=5.6, 2.4, 1.5$ Hz).

実施例 4 2

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ナフチルチオ)-3-フェニルプロペン酸
2-チアゾリルアミド

2-ナフタレンチオールを用い、実施例 4 0 と同様な方法で表題の化合物を合
5 成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.05-8.05 (19H, m), 9.98 and 10.10
(total 1H, s), 12.17 and 12.68 (total 1H, s).

実施例 4 3

10 2-ベンゾイルアミノ-3-(1-オクチルチオ)-3-フェニルプロペン酸
2-チアゾリルアミド

1-オクタンチオールを用い、実施例 4 0 と同様な方法で表題の化合物を合成
した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 0.83 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.00-1.45 (12H,
15 m), 2.28 and 2.42 (total 2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.10 and 7.23 (total 1H, d,
 $J=3.6$ Hz), 7.25-7.62 and 7.98-8.04 (total 10H, m), 9.46 and 9.75 (total
1H, s), 11.92 and 12.21 (total 1H, s).

実施例 4 4

20 (Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-(2-メトキシカルボニルフェニル)プロ
ペン酸 2-チアゾリルアミド

馬尿酸と 2-メトキシカルボニルベンズアルデヒドを用い、実施例 1 5 と同様な
方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 3.84 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J=3.3$ Hz),
25 7.40-7.60 (7H, m), 7.74 (1H, s), 7.88-7.97 (3H, m), 10.03 (1H, s), 12.49
(1H, s).

実施例 4 5

(E)-2-ベンゾイルアミノ-3-(2-メトキシカルボニルフェニル)プロ

ペン酸 2-チアゾリルアミド

実施例 4 4 で得られた (Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-メトキシカルボニルフェニル) プロペン酸 2-チアゾリルアミドを用い、実施例 1 6 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 3.85 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.30-7.66 (8H, m), 7.88-8.00 (3H, m), 10.59 (1H, s), 12.35 (1H, s).

実施例 4 6

2-ベンゾイルアミノ-3, 3-ジフェニルプロペン酸 2-チアゾリルアミド

- 10 (1) (Z) - 4-ジフェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オン
2-フェニルオキサゾリン-5-オン 500 mg (3.1 mmol)、ベンゾ
フェノン 620 mg (3.4 mmol)、ピリジン 1.5 ml の THF (5
ml) 溶液に氷冷下に四塩化チタン 0.45 ml (4.0 mmol) 滴下し、1
時間かけて室温まで昇温した。反応液に 1 N 塩酸を加えジエチルエーテルにて抽
15 出した。抽出層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶
媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸
エチル = 30 : 1) にて精製することにより表題の化合物 474 mg (収率 47
%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.30-7.70 (13 H, m), 8.08-8.15 (2 H, m).

- 20 (2) 2-ベンゾイルアミノ-3, 3-ジフェニルプロペン酸 2-チアゾリル
アミド

(1) で得られた (Z) - 4-ジフェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンを用い、実施例 1 (4) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.10-7.60 (15 H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 9.99 (1H, br s), 12.13 (1H, br s).

実施例 4 7

(Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸

(Z) - 4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オン

30 mg (0.11 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え 30 分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、残った水層を 5 % 塩酸にて酸性にし、生じた沈殿を濾取、減圧乾燥することにより表題の化合物 16 mg (収率 48 %) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.36-7.64 (8H, m), 8.00 (2H, d, $J=7$ Hz), 10.39 (1H, s), 12.9 (1H, br).

実施例 48

(E) - 2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸

- 10 (E) - 4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンを用い、実施例 47 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.38-7.58 (8H, m), 7.76 (2H, d, $J=7$ Hz), 10.05 (1H, s), 13.2 (1H, br).

15 実施例 49

(Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-ベンゾチアゾリルアミド

- 20 (Z) - 4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オン 20 mg (0.07 mmol)、2-アミノベンゾチアゾール 21 mg (0.14 mmol) をトルエン (1 ml) 中 100 °C にて 2 時間攪拌した。トルエンを減圧留去後、残渣をアセトニトリルにて結晶化させることにより表題の化合物 19 mg (収率 63 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.25-7.45 (7H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.03 (2H, d, $J=7$ Hz), 10.39 (1H, s), 12.62 (1H, s).

実施例 50

(Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-(4-tert-ブチルチアゾリル) アミド

2-アミノ-4-tert-ブチルチアゾールを用い、実施例49と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 1.19 (9H, s), 6.71 (1H, s), 7.35-7.42 (5H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 8.02 (2H, d, $J=7\text{Hz}$),
5 10.23 (1H, s), 12.36 (1H, s).

実施例 5 1

1-[(Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペノイル] ピペリジン

- 10 ピペリジンを用い、実施例49と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 1.05-1.29 (5H, m), 3.00-3.30 (4H, m), 7.42-7.55 (7H, m), 7.62 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.14 (1H, br).

15 実施例 5 2

(Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 シクロ ヘキシルアミド

シクロヘキシルアミンを用い、実施例49と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 0.74-1.11 (5H, m), 1.33-1.52 (5H, m), 3.33 (1H, m), 7.35-7.44 (5H, m), 7.52 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 9.92 (1H, br).

実施例 5 3

25 (Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 ジエチ ルアミド

ジエチルアミンを用い、実施例49と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 0.67 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.80 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.15 (4H, m), 7.40-7.55 (7H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.98 (1H, d,

J=7Hz). 8.02 (2H, d, J=7Hz), 10.05 (1H, br).

実施例 5 4

5 (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - メチルプロピルアミド

2 - メチルプロピルアミンを用い、実施例 4 9 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 0.53 (6H, d, J=7Hz), 1.42 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=6Hz), 7.35-7.45 (5H, m), 7.52 (2H, t, J=7Hz), 7.61 (1H, t, J=7Hz), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, t, J=6Hz), 9.97 (1H, br).

実施例 5 5

15 (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 アニリド

アニリンを用い、実施例 4 9 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 6.97 (1H, t, J=7Hz), 7.18 (2H, t, J=7Hz), 7.29-7.37 (5H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.54 (2H, t, J=7Hz), 7.63 (1H, t, J=7Hz), 8.02 (2H, d, J=7Hz), 10.10 (1H, s), 10.20 (1H, s).

20 実施例 5 6

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - (3 - インドリル) エチルアミド

2 - (3 - インドリル) エチルアミンを用い、実施例 4 9 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 2.43 (2H, m), 3.15 (2H, m), 6.93-7.07 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.37-7.47 (5H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=7Hz), 8.12 (1H, t, J=6Hz), 10.03 (1H, s), 10.75 (1H, s).

実施例 57

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 4 -
(1 - ベンジルピペリジル) アミド

- 4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジンを用い、実施例 49 と同様な方法で表題
5 の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 1.00-1.09 (2H, m), 1.28-1.33 (2H, m),
1.78-1.95 (4H, m), 3.25-3.45 (3H, m), 7.19-7.43 (10H, m), 7.52 (2H, t,
J=7Hz), 7.61 (1H, t, J=7Hz), 7.89 (1H, d, J=8Hz), 7.99 (2H, d, J=7Hz),
9.95 (1H, br).

10

実施例 58

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 アリル
アミド

アリルアミンを用い、実施例 49 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.51 (2H, t, J=6Hz), 4.81-4.89 (2H,
m), 5.37-5.47 (1H, m), 7.36-7.43 (5H, m), 7.52 (2H, t, J=7Hz), 7.61 (1H,
t, J=7Hz), 8.00 (2H, d, J=7Hz), 8.21 (1H, t, J=6Hz), 10.01 (1H, br).

実施例 59

- 20 (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 1 - デ
シルアミド

デシルアミンを用い、実施例 49 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 0.84-1.25 (19H, m), 2.84 (2H, td, J=7,
12Hz), 7.35-7.43 (5H, m), 7.52 (2H, t, J=7Hz), 7.61 (1H, t, J=7Hz), 7.97
(1H, t, J=12Hz), 7.99 (2H, d, J=7Hz), 9.92 (1H, br).

実施例 60

1 - [(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペノイル]
- 4 - フェニルピペラジン

1-フェニルピペラジンをうい、実施例49と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.10 (1H, m), 3.20-3.33 (7H, m), 6.79 (3H, m), 7.17 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.39-7.64 (8H, m), 8.00 (2H, d, $J=7\text{Hz}$),
5 10.26 (1H, s).

実施例61

1-[(Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペノイル]-4-(2-ピリジル)ピペラジン

10 1-(2-ピリジル)ピペラジンをうい、実施例49と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.12 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.27 (6H, m), 3.65 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=5, 7\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.39-7.55 (8H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.06 (2H, dd,
15 $J=5\text{Hz}$), 10.27 (1H, s).

実施例62

(Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-ピリジニルアミド

20 窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウムのTHF (0.5 ml) 懸濁液に2-アミノピリジン15 mg (0.16 mmol) のTHF (1 ml) 溶液を加え、室温にて20分間攪拌した。この溶液に(Z)-4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オン30 mg (0.11 mmol) のTHF (1 ml) 溶液を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N塩酸、
25 飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製することにより表題の化合物26 mg (収率65%) を白色粉体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.23 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0\text{Hz}$),

7.25-7.37 (3H, m), 7.44-7.73 (6H, m), 7.90 (1H, d, J= 8.3 Hz), 8.01 (2H, d, J= 8 Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 10.15 (1H, s), 10.53 (1H, s).

実施例 6 3

5 (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - ピ
ラジニルアミド

2 - アミノピラジンをを用い、実施例 6 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

¹H - NMR δ (d₆-DMSO, 270 MHz) 7.26-7.38 (3H, m), 7.43-7.66 (5H, m),
10 8.02 (2H, d, J= 8 Hz), 8.25-8.30 (2h, m), 9.12 (1H, s), 10.26 (1H, s),
10.97 (1H, s).

実施例 6 4

15 (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - ピ
リミジニルアミド

2 - アミノピリミジンをを用い、実施例 6 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

¹H - NMR δ (d₆-DMSO, 270 MHz) 7.10 (1H, t, J= 4.6 Hz), 7.27-7.33
(3H, m), 7.41-7.65 (5H, m), 7.92 (2H, d, J= 7 Hz), 8.54 (2H, d, J= 4.6
20 Hz), 10.09 (1H, s), 10.73 (1H, s).

実施例 6 5

25 (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 3 - ピ
ラゾリルアミド

3 - アミノピラゾールを用い、実施例 6 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

¹H - NMR δ (d₆-DMSO, 270 MHz) 6.38 (1H, br s), 7.30-7.65 (8H, m),
8.01 (2H, d, J= 8 Hz), 10.07 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.21 (1H, s).

実施例 6 6

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 -
(4 - エトキシカルボニルメチル) チアゾリルアミド

2 - アミノ - 4 - エトキシカルボニルメチルチアゾールを用い、実施例 4 9 と

5 同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 1.43 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 3.61 (2H, s), 4.04 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.94 (1H, s), 7.32-7.43 (5H, m), 7.53 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.63 (1H, t, $J=7$ Hz), 10.29 (1H, s), 12.43 (1H, s).

10 実施例 6 7

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 -
(4 - カルボキシメチル) チアゾリルアミド

実施例 6 6 で得られた (Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 2 - (4 - エトキシカルボニルメチル) チアゾリルアミドを用

15 い、実施例 3 8 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.52 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.33-7.43 (5H, m), 7.53 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.63 (1H, t, $J=7$ Hz), 8.03 (2H, d, $J=7$ Hz), 10.29 (1H, s), 12.44 (1H, br s).

20 実施例 6 8

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 メチル
アミド

メチルアミン水溶液を用い、実施例 4 9 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 2.37 and 2.70 (total 3H, d, $J=5$ Hz), 7.36-7.49 (5H, m), 7.52 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.75 and 7.99 (total 2H, d, $J=7$ Hz), 7.93 and 8.29 (total 1H, q, $J=5$ Hz), 9.90 and 10.00 (total 1H, br).

実施例 69

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 3 - メ
トキシアニリド

3 - メトキシアニリンを用い、実施例 49 と同様な方法で表題の化合物を合成
5 した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.65 (3H, s), 6.56 (1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$),
6.86 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.29-7.38
(3H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.54 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7\text{Hz}$),
8.02 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.07 (1H, s), 10.20 (1H, br).

10

実施例 70

(Z) - 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - クロロ - 3 - フェニルプロペン酸 3 - フ
ルオロアニリド

3 - フルオロアニリンを用い、実施例 49 と同様な方法で表題の化合物を合成
15 した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 6.56 (1H, dt, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.05 (1H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 7.21 (1H, q, $J=8\text{Hz}$), 7.28-7.38 (4H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.54
(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.22 (1H, s),
10.30 (1H, br).

20

実施例 71

L - N - ベンゾイルフェニルアラニン 2 - チアゾリルアミド

ベンゾイルクロリドを用い、実施例 72 と同様な方法で表題の化合物を合成し
た。

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.09 (1H, dd, $J=13.5, 10.6\text{Hz}$), 3.17
(1H, dd, $J=13.5, 4.6\text{Hz}$), 4.94 (1H, ddd, $J=10, 7.6, 4.3\text{Hz}$), 7.13-7.35
(4H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 8.82 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),
12.50 (1H, s).

実施例 7 2

L-N-(2-フェニルアセチル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

L-フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド塩酸塩 284 mg (1 mmol)、トリエチルアミン 0.35 ml (2.5 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液にフェニルアセチルクロリド 0.13 ml (1 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去しクロロホルムから結晶化することにより表題の化合物 173 mg (収率 47%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 2.94-3.13 (2H, m), 3.56 (2H, s), 5.03 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90-6.93 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.12-7.18 (5H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 11.6 (1H, br).

15 実施例 7 3

L-N-(2-フロイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

2-フロイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

20 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 3.25 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.23 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J=2, 4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.07 (1H, br), 7.12-7.25 (6H, m), 7.45 (1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$).

実施例 7 4

L-N-(4-トルエンシルホニル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

25 4-トルエンシルホニルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 2.33 (3H, s), 3.00 (2H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 4.20 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.08-7.17 (5H, m), 7.52 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d,

J=8Hz).

実施例 7 5

L-N- (イソニコチノイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

- 5 イソニコチノイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 3.30 (2H, dd, $J=3$, 7Hz), 5.30 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.13-7.16 (2H, m), 7.20-7.24 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.76
10 (2H, d, $J=6\text{Hz}$).

実施例 7 6

L-N- (2-ピロールカルボニル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

- L-フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド塩酸塩 284 mg (1
15 mmol)、ピロール-2-カルボン酸 111 mg (1 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 135 mg (1 mmol)、トリエチルアミン 120 g (1.2 mol) のジクロロメタン混合液 (5 ml) に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 192 mg (1 mmol) を加え 3 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹
20 水、1 N 塩酸、飽和重曹水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、エーテルにて結晶化させることにより表題の化合物 208 mg (収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 3.26 (2H, m), 5.83 (1H, td, $J=7$, 9Hz), 6.25 (1H, m), 6.71 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$),
25 7.00 (1H, m), 7.13-7.24 (5H, m), 7.47 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 12.1 (1H, br), 12.6 (1H, br).

実施例 7 7

L-N- (2-インドールカルボニル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

ド

インドール-2-カルボン酸を用い、実施例76と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 3.33 (2H, m), 5.88 (1H, td, $J=7, 9\text{Hz}$),
 5 7.00 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.10-7.34 (8H, m), 7.47 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 11.8 (1H, br), 12.5 (1H, br).

実施例78

10 L-N-(2-ナフトイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

2-ナフトエ酸を用い、実施例76と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.10-3.26 (2H, m), 5.03 (1H, m),
 7.16-7.32 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.56-7.66 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96-8.04 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.99
 15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.5 (1H, s).

実施例79

L-N-(2-テノイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

2-チオフェンカルボン酸を用い、実施例76と同様な方法で表題の化合物を

20 合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.01-3.20 (2H, m), 4.91 (1H, m),
 7.14-7.18 (2H, m), 7.21-7.30 (3H, m), 7.42 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 12.5 (1H, s).

25

実施例80

L-N-(シクロヘキサンカルボニル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

ド

シクロヘキサンカルボニルクロリドを用い、実施例72と同様な方法で表題の

化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 1.00-1.25 (5H, m), 1.49-1.65 (5H, m), 2.14 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=10.2$, 14Hz), 3.05 (1H, dd, $J=4.6$, 14Hz), 4.73 (1H, m), 7.16-7.33 (6H, m), 7.48 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=8$ Hz), 12.3 (1H, s).

実施例 8 1

L-N- (1-ペンタノイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

ペンタン酸を用い、実施例 7 6 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 0.79 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.02-1.23 (4H, m), 1.31-1.42 (2H, m), 2.04 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=10$, 14Hz), 3.05 (1H, dd, $J=5$, 14Hz), 4.76 (1H, m), 7.16-7.34 (6H, m), 7.48 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=8$ Hz), 12.3 (1H, s).

15 実施例 8 2

L-N- (3-テノイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

3-チオフェンカルボン酸を用い、実施例 7 6 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.00-3.19 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.15-7.30 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.47-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, dd, $J=3$, 5Hz), 8.17 (1H, d, $J=3$ Hz), 8.66 (1H, d, $J=8$ Hz), 12.5 (1H, s).

実施例 8 3

L-N- (2-ニトロベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

- 25 2-ニトロベンゾイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.00 (1H, dd, $J=14$, 10 Hz), 3.14 (1H, dd, $J=14$, 5.3 Hz), 4.97 (1H, ddd, $J=10$, 7.6, 5.3 Hz), 7.08-7.39 (6H, m), 7.44 (1H, dd, $J=7.6$, 1.7 Hz), 7.50 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.68 (1H, dt,

J= 1.3, 7.6 Hz), 7.80 (1H, dt, J= 1.3, 7.6 Hz), 8.00 (1H, dd, J= 7.9, 1.0 Hz), 9.23 (1H, d, J= 7.6 Hz), 12.44 (1H, s).

実施例 8 4

5 L-N- (4-シアノベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

4-シアノベンゾイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

¹H-NMR δ (d₆-DMSO, 270 MHz) 3.07 (1H, dd, J= 13, 11 Hz), 3.19 (1H, dd, J= 13, 4.3 Hz), 4.95 (1H, ddd, J= 11, 8.0, 4.3 Hz), 7.15-7.32 (4H, m), 7.43 (2H, d, J= 7 Hz), 7.50 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.96 (4H, s), 9.14 (1H, d, J= 8.0 Hz), 12.54 (1H, br s).

実施例 8 5

15 L-N- (2-フルオロベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

¹H-NMR δ (d₆-DMSO, 270 MHz) 3.03 (1H, dd, J= 14, 10 Hz), 3.15 (1H, dd, J= 13, 4.6 Hz), 4.93 (1H, ddd, J= 10, 7.6, 4.6 Hz), 7.18-7.42 (8H, m), 7.48-7.56 (3H, m), 8.64 (1H, dd, J= 7.9, 2.0 Hz), 12.48 (1H, br s).

20

実施例 8 6

L-N- (2-ピラジンカルボニル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

2-ピラジンカルボン酸を用い、実施例 7 6 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

25 ¹H-NMR δ (d₆-DMSO, 270 MHz) 3.23 (2H, d, J= 7.6 Hz), 4.93 (1H, dt, J= 7.9, 6.3 Hz), 7.13-7.36 (6H, m), 7.50 (1H, d, J= 3.6 Hz), 8.77 (1H, dd, J= 2.6, 1.7 Hz), 8.89 (1H, d, J= 2.6 Hz), 9.10 (1H, d, J= 1.7 Hz), 12.53 (1H, br s).

実施例 8 7

L-N- (3-メトキシカルボニルベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾ
リルアミド

3-メトキシカルボニル安息香酸を用い、実施例 7 6 と同様な方法で表題の化

5 合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.10 (1H, dd, $J=13, 10$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J=13, 4.6$ Hz), 4.97 (1H, ddd, $J=10, 7.6, 4.6$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.28 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.63 (1H, t, $J=8$ Hz), 8.09 (2H, tt, $J=10, 8.6, 1.3$ Hz), 8.42 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 9.09 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 12.52 (1H, s).

実施例 8 8

L-N- (2H-ピラシン-2-オン-5-カルボニル) フェニルアラニン 2-15 チアゾリルアミド

クマリン酸を用い、実施例 7 6 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.22 (1H, dd, $J=14, 9.6$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J=14, 4.6$ Hz), 4.81 (1H, br s), 5.56 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.14-7.35 (7H, m), 7.45 (1H, $J=8.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=15$ Hz), 9.78 (1H, dd, $J=13, 8.2$ Hz), 12.75 (1H, br s).

実施例 8 9

L-N- (4-フルオロベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

4-フルオロベンゾイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化

25 合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.08 (1H, dd, $J=14, 10$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J=14, 4.6$ Hz), 4.92 (1H, ddd, $J=10, 7.9, 4.6$ Hz), 7.14-7.35 (6H, m), 7.43 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.89 (2H, dd, $J=8.9, 5.6$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 12.51 (1H, s).

実施例 9 0

L-N- (4-ニトロベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

- 4-ニトロベンゾイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。
- $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.09 (1H, dd, $J=14, 11$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J=14, 4.3$ Hz), 4.98 (1H, ddd, $J=11, 7.9, 4.3$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.28 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.04 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.31 (2H, d, $J=9$ Hz), 9.21 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 12.56 (1H, s).

実施例 9 1

L-N- (3-シアノベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

- 3-シアノベンゾイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。
- $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.07 (1H, dd, $J=14, 11$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J=14, 4.3$ Hz), 4.97 (1H, ddd, $J=11, 7.6, 4.3$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.29 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.69 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.27 (1H, s), 9.08 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 12.53 (1H, br s).

実施例 9 2

L-N- (4-ジメチルアミノベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリル25 アミド

4-ジメチルアミノ安息香酸を用い、実施例 7 6 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 2.96 (6H, s), 3.05-3.18 (2H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.69 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.17 (1H, t, $J=7.3$ Hz),

7.23 (1H, d, J= 3.4 Hz), 7.27 (2H, t, J= 7 Hz), 7.43 (2H, d, J= 7 Hz),
7.49 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.70 (2H, d, J= 8.9 Hz), 8.39 (1H, d, J= 7.9
Hz), 12.41 (1H, s).

5 実施例 9 3

L-N- (1-オキソ-3-ピリジンカルボニル) フェニルアラニン 2-チア
ゾリルアミド

ニコチン酸 N-オキシドを用い、実施例 7 6 と同様な方法で表題の化合物を
合成した。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.04 (1H, dd, J= 14, 11 Hz), 3.19 (1H,
dd, J= 14, 4.3 Hz), 4.93 (1H, ddd, J= 11, 7.9, 4.3Hz), 7.19 (1H, t, J= 7
Hz), 7.25 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.29 (2H, t, J= 7 Hz), 7.40 (2H, d, J= 7
Hz), 7.50 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.51 (1H, t, J= 7.3 Hz), 7.66 (1H, dt, J=
8.5, 1.3 Hz), 8.35 (1H, ddd, J= 5.2, 1.7, 1.0 Hz), 8.56 (1H, t, J= 1.6
15 Hz), 9.16 (1H, d, J= 7.9 Hz), 12.54 (1H, s).

実施例 9 4

L-N- (3-カルボキシベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミ
ド

- 20 実施例 8 7 で得られた L-N- (3-メトキシカルボニルベンゾイル) フェニ
ルアラニン 2-チアゾリルアミドを用い、実施例 3 8 と同様な方法で表題の化
合物を合成した。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.11 (1H, dd, J= 14, 10 Hz), 3.18 (1H,
dd, J= 14, 4.3 Hz), 4.97 (1H, ddd, J= 10, 7.6, 4.3Hz), 7.18 (1H, t, J= 7
Hz), 7.24 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.28 (2H, t, J= 7 Hz), 7.43 (2H, d, J= 7
Hz), 7.50 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.59 (1H, t, J= 7.8 Hz), 8.07 (2H, t, J=
10 Hz), 8.43 (1H, t, J= 1.3 Hz), 9.06 (1H, d, J= 7.6 Hz), 12.51 (1H, br
s).

実施例 9 5

L-N-(4-アミノベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

実施例 9 0 で得られた L-N-(4-ニトロベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミドを用いパラジウム炭素を用いて水素添加反応を行うことに

5 より表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.00-3.20 (2H, m), 4.80-4.97 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13-7.32 (4H, m), 7.43 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.70 (1H, s), 12.41 (1H, br s).

10

実施例 9 6

L-N-(2-メトキシベンゾイル) フェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

2-メトキシベンゾイルクロリドを用い、実施例 7 2 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.07 (1H, dd, $J=14, 10$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J=14, 4.6$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.94 (1H, ddd, $J=10, 6.9, 4.6$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20-7.54 (6H, m), 7.76 (1H, dd, $J=7.6, 2.0$ Hz), 8.43 (1H, s, $J=6.9$ Hz), 12.46 (1H, s).

20 実施例 9 7

D, L-N-ベンゾイルトリプトファン 2-チアゾリルアミド

(1) D, L-N-ベンゾイルトリプトファン

D, L-トリプトファン 200 mg (0.99 mmol) を 2N-NaOH (5 ml) に溶解させ氷冷下、ベンゾイルクロリド 0.115 ml (0.99 mmol) の THF (1 ml) 溶液を滴下した。3 時間攪拌後、反応液をエーテル洗淨し、濃塩酸にて酸性にした後、エーテル抽出した。抽出層を飽和食塩水にて洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を少量のクロロホルムにて結晶化させ濾取、減圧乾燥させることにより表題の化合物 258 mg (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.21 (1H, dd, $J=14.5, 9.9$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J=14.5, 4.6$ Hz), 4.66 (1H, ddd, $J=9.9, 7.9, 4.6$ Hz), 6.98 (1H, dt, $J=1.0, 6.9$ Hz), 7.06 (1H, dt, $J=1.3, 6.9$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.40-7.56 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 10.81 (1H, s), 12.72 (1H, s).

(2) D, L-N-ベンゾイルトリプトファン 2-チアゾリルアミド

D, L-N-ベンゾイルトリプトファン 200 mg (0.65 mmol)、2-アミノチアゾール 72 mg (0.72 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリ
 10 アゾール 88 mg (0.65 mmol) のジメチルホルムアミド (以下、DMF と略すこともある) (5 ml) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 125 mg (0.65 mmol) を加え 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-トルエン (1:1) 混合液にて希釈し、水、飽和重曹水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し残渣
 15 を少量のクロロホルムにて結晶化させ、濾取、減圧乾燥することにより表題の化合物 186 mg (収率 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.28 (1H, dd, $J=15, 8.6$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J=15, 5.3$ Hz), 4.92-5.03 (1H, m), 6.98 (1H, dt, $J=1, 7$ Hz), 7.06 (1H, dt, $J=1, 7$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.27-7.34 (2H, m),
 20 7.40-7.56 (4H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 8.70 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 10.82 (1H, s), 12.54 (1H, s).

実施例 98

D, L-N-ベンゾイル- β -(2-クロロフェニル)アラニン 2-チアゾリ

25 ルアミド

(1) D, L-N-ベンゾイル- β -(2-クロロフェニル)アラニン

D, L- β -(2-クロロフェニル)アラニンを用い、実施例 97 (1) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.14 (1H, dd, $J=14, 11$ Hz), 3.39 (1H,

dd, $J = 14, 4.3$ Hz), 4.74 (1H, ddd, $J = 11, 8.6, 4.3$ Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.38-7.56 (5H, m), 7.78 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.85 (1H, br s).

(2) D, L-N-ベンゾイル- β -(2-クロロフェニル)アラニン 2-チアゾリルアミド

(1) で得られたD, L-N-ベンゾイル- β -(2-クロロフェニル)アラニンを用い、実施例97(2)と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.28 (1H, dd, $J = 14, 9.0$ Hz), 3.32 (1H, dd, $J = 14, 7.2$ Hz), 4.99-5.09 (1H, m), 7.20-7.27 (3H, m), 7.37-7.59 (6H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 12.35 (1H, s).

実施例99

D, L-N-ベンゾイル- β -(3-チエニル)アラニン 2-チアゾリルアミド

(1) (Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-(3-チエニル)プロペン酸

(Z)-4-(3-チエニル)メチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン(実施例19-1)500mg (2mmol)の1,4-ジオキサン(10ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液2.4mlを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液をエーテル洗浄後、濃塩酸を加え水層を酸性にし、生じた沈殿を濾取、水洗、減圧乾燥することにより表題の化合物437mg (収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 7.41 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 7.49-7.65 (5H, m), 7.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 9.88 (1H, s), 12.66 (1H, s).

(2) D, L-N-ベンゾイル- β -(3-チエニル)アラニン

(Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-(3-チエニル)プロペン酸200mg (0.73mmol)のアセトン(20ml)溶液に10%パラジウム炭素77mgを加え、水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:

酢酸=300:10:1.5)にて精製することにより表題の化合物122mg
(収率61%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.42 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J=15, 5.0$ Hz), 4.90 (1H, ddd, $J=10, 7.9, 5.0$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=5.0, 1.3$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=2.6, 0.7$ Hz), 7.71-7.88 (4H, m), 8.11 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 9.00 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 13.05 (1H, s).

(3) D, L-N-ベンゾイル- β -(3-チエニル)アラニン 2-チアゾリルアミド

(2) で得られたD, L-N-ベンゾイル- β -(3-チエニル)アラニンを
10 用い、実施例97(2)と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.16 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 4.89 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=5.0, 1.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=2.7, 0.9$ Hz), 7.43-7.58 (5H, m), 7.84 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 12.45 (1H, s).

15

実施例100

2-ベンゾイルアミノ-4-フェニルブタン酸 2-チアゾリルアミド

(1) 2-ベンゾイルアミノ-4-フェニルブタン酸

2-アミノ-4-フェニルブタン酸を用い、実施例97(1)と同様な方法で
20 表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 2.09 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.58-2.82 (2H, m), 4.33 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 7.15-7.32 (5H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.91 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 8.70 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 12.62 (1H, s).

(2) 2-ベンゾイルアミノ-4-フェニルブタン酸 2-チアゾリルアミド

(1) で得られた2-ベンゾイルアミノ-4-フェニルブタン酸を用い、実施
25 例97(2)と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 2.13 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.59-2.90 (2H, m), 4.68 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 7.14-7.32 (6H, m), 7.47-7.61 (4H, m), 7.91-7.96 (2H, m), 8.78 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 12.33 (1H, s).

実施例 101

D, L-N-ベンゾイル- α -メチルフェニルアラニン 2-チアゾリルアミド(1) D, L- α -メチルフェニルアラニンメチルエステル

- 5 メタノール 5 ml に -10°C にて塩化チオニル 1.3 ml を滴下し、10 分間攪拌後、D, L- α -メチルフェニルアラニン 500 mg (2.8 mmol) を少量ずつ加えた。反応液を室温まで徐々に昇温後、更に 17 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、5%炭酸カルシウム水溶液を加え、エーテル抽出し、抽出層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題の化合物 429 mg (収率 80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.40 (3H, s), 2.96 (2H, AB q, $J=13$ Hz), 3.71 (3H, s), 7.10-7.33 (5H, m).

(2) D, L-N-ベンゾイル- α -メチルフェニルアラニンメチルエステル

- D, L- α -メチルフェニルアラニンメチルエステル 200 mg (1 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.6 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下、ベンゾイルクロリド 0.13 ml (1.1 mmol) を加え 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) にて精製することにより表題の化合物 250 mg (収率 81%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.80 (3H, s), 3.51 (2H, AB q, $J=13.5$ Hz), 3.82 (3H, s), 6.81 (1H, br s), 7.03-7.10 (2H, m), 7.19-7.26 (3H, m), 7.38-7.53 (3H, m), 7.67-7.72 (2H, m).

25 (3) D, L-N-ベンゾイル- α -メチルフェニルアラニン

D, L-N-ベンゾイル- α -メチルフェニルアラニンメチルエステル 240 mg (0.81 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.6 ml を加え室温にて 21 時間攪拌した。反応液をエーテル洗浄後、濃塩酸を加え水層を酸性にし、生じた沈殿を濾取、水洗、減圧乾燥する

ことにより、表題の化合物 207 mg (収率 91%) を白色粉体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 1.33 (3H, s), 3.26 (2H, AB q, $J=13$ Hz), 7.06-7.12 (2H, m), 7.16-7.29 (3H, m), 7.42-7.58 (3H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.17 (1H, s), 12.47 (1H, s).

5 (4) D, L-N-ベンゾイル- α -メチルフェニルアラニン 2-チアゾリルアミド

(3) で得られた D, L-N-ベンゾイル- α -メチルフェニルアラニンを用い、実施例 97 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 1.33 and 1.42 (total 3H, s), 3.04-3.58 (total 2H, AB q, $J=14$ Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.17-7.28 (4H, m), 7.42-7.60 (4H, m), 7.78 and 7.91 (total 2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.22 and 8.30 (total 1H, s), 12.10 (1H, s).

実施例 102

15 D, L-N-ベンゾイル- β -(2-チエニル)アラニン 2-チアゾリルアミド

(1) D, L-N-ベンゾイル- β -(2-チエニル)アラニン

D, L- β -(2-チエニル)アラニンを用い、実施例 97 (1) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

20 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.31 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J=15, 4.3$ Hz), 4.59 (1H, ddd, $J=10, 7.9, 4.3$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=5.0, 3.3$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=3.6, 1.3$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J=5.0, 1.3$ Hz), 7.43-7.58 (3H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 8.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 12.87 (1H, s).

25 (2) D, L-N-ベンゾイル- β -(2-チエニル)アラニン 2-チアゾリルアミド

(1) で得られた D, L-N-ベンゾイル- β -(2-チエニル)アラニンを用い、実施例 97 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.39 (1H, dd, $J=15, 8.9$ Hz), 3.41

(1H, dd, J= 15, 5.3 Hz), 4.92 (1H, ddd, J= 8.9, 7.9, 5.3 Hz), 6.94 (1H, dd, J= 7.9, 4.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J= 4.3, 1.0 Hz), 7.24 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J= 5.0, 1.0 Hz), 7.44-7.60 (6H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.88 (1H, d, J= 7.9 Hz), 12.50 (1H, s).

5

実施例 103

D, L-N-ベンゾイルフェニルアラニン 2-ピリミジニルアミド

10 D, L-N-ベンゾイルフェニルアラニン 100 mg (0.37 mmol)、2-アミノピリミジン 35 mg (0.37 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 50 g (0.37 mmol) の DMF 溶液 (2 ml) に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 71 mg (0.37 mmol) を加え 16 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=40：1) にて精製することにより、表題の化合物 10 mg (収率 8%) を白色固体として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.20 (1H, dd, J= 14, 9.6 Hz), 3.42 (1H, dd, J= 14, 5.3 Hz), 5.16 (1H, ddd, J= 9.6, 8.2, 5.3 Hz), 7.08 (1H, ddd, J= 7.6, 5.0, 1.3 Hz), 7.15-7.60 (H, m), 7.77 (1H, ddd, J= 9.6, 7.6, 2.0 Hz), 7.86 (2H, d, J= 6.9 Hz), 8.02 (1H, br d, J= 7.3 Hz), 8.20 (1H, d, J= 9 Hz), 8.27 (1H, ddd, J= 5.0, 2.0, 1.0 Hz), 9.69 (1H, br s).

20

実施例 104

D, L-N-ベンゾイルフェニルアラニン 3-ピリジルアミド

3-アミノピリジンを用い、実施例 103 と同様な方法で表題の化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.12 (1H, dd, J= 13.5, 9.0 Hz), 3.16 (1H, dd, J= 13.5, 3.3 Hz), 4.85 (1H, ddd, J= 9.0, 7.9, 3.3 Hz), 7.14-7.56 (9H, m), 7.82 (2H, d, J= 8 Hz), 8.05 (1H, ddd, J= 8.3, 2.6, 1.7 Hz), 8.28 (1H, dd, J= 4.6, 1.3 Hz), 8.76 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.82 (1H, d, J= 7.9 Hz), 10.45 (1H, s).

実施例 105

D, L-N-ベンゾイルフェニルアラニン 3-キノリルアミド

- 3-アミノキノリンを用い、実施例 103 と同様な方法で表題の化合物を合成した。
- $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.17 (1H, dd, $J=13.5, 9.6$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J=13.5, 4.9$ Hz), 4.92 (1H, ddd, $J=9.6, 7.9, 4.9$ Hz), 7.19 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.40-7.70 (7H, m), 7.85 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.95 (2H, t, $J=8$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 10.71 (1H, s).

実施例 106

D, L-N-ベンゾイルフェニルアラニン 4-(1, 2, 4-トリアゾリル)アミド

- 4-アミノ-1, 2, 4-トリアゾールを用い、実施例 103 と同様な方法で表題の化合物を合成した。
- $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270 MHz) 3.14 (1H, dd, $J=13, 10$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J=13, 4.8$ Hz), 4.85 (1H, ddd, $J=10, 7.9, 4.8$ Hz), 7.17-7.57 (8H, m), 7.84 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.59 (2H, s), 8.91 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 11.90 (1H, s).

実施例 107

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸メチルアミド (E体およびZ体)

- (1) (E)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸メチルアミド
- (E)-4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (0.88 mmol) を 30%ジメチルアミンエタノール溶液 (1 ml) に加え、反応混合物を 50°C で 1.5 時間攪拌し放冷した。生じた沈殿を濾取し、エタノールで洗浄後、

減圧乾燥することにより表題の化合物 190 mg (収率68%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.70 and 2.71 (total 3H, s), 7.30-7.60 (8H, m), 7.75 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.30 and 8.31 (total 1H, br s), 9.92 (1H, br s).

- 5 (2) 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 メチルアミド (E体およびZ体)

(Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 メチルアミド (0.48 mmol)、2-メルカプトピリジン (0.52 mmol) と DBU (0.95 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を50℃で3.5時間攪拌し放冷した。反

- 10 応液を酢酸エチル/トルエン(1:1)で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:トルエン=2:1)で精製することで低極性異性体 (R_f 値0.25) 77 mgを白色粉末として、高極性異性体 (R_f 値0.20)を30 mgを白色粉末として、そして両異性体の混合物22 mg (総収率 70%)を得た。

- 15 低極性異性体: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.36 and 2.37 (total 3H, s), 7.04 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0$ Hz), 7.18-7.32 (4H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.83 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.30 (1H, ddd, $J=5.0, 2.0, 1.0$ Hz), 10.04 (1H, s).

- 20 高極性異性体: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.65 and 2.67 (total 3H, s), 7.07 (1H, ddd, $J=7.6, 5.0, 1.0$ Hz), 7.11-7.58 (10H, m), 7.71 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.17 and 8.18 (total 1H, s), 8.32 (1H, ddd, $J=5.6, 2.0, 1.0$ Hz), 9.86 (1H, br s).

実施例108

- 25 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 ジエチルアミド (低極性異性体)

4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン(高極性異性体, 0.28 mmol)とジエチルアミン(0.42 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液を室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をジ

エチルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して減圧乾燥することで表題の化合物 (R_f 値 0.60 (クロロホルム:メタノール= 20 : 1)) 112 mg (収率93%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR δ (d₆-DMSO, 270MHz) 0.73 (3H, t, J= 7.3 Hz), 0.76 (3H, t, J= 6.9 Hz), 3.20 (4H, br s), 7.08 (1H, ddd, J= 7.6, 5.0, 1.0 Hz), 7.21 (1H, d, J= 7.9 Hz), 7.24-7.34 (4H, m), 7.43-7.51 (4H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 7.82 (2H, d, J= 6.9 Hz), 8.32 (1H, ddd, J= 7.6, 2.0, 1.0 Hz), 10.03 (1H, s).

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸

10 ジエチルアミド (高極性異性体)

4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジーン-5-オン(低極性異性体, 0.28 mmol)とジエチルアミン(0.42 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液を室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して減圧乾燥することで表題の化合物 (R_f 値 0.55 (クロロホルム:メタノール= 20 : 1)) 99 mg (収率82%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR δ (d₆-DMSO, 270MHz) 1.03 (3H, t, J= 6.9 Hz), 1.08 (3H, t, J= 7.3 Hz), 3.38 (2H, q, J= 6.9 Hz), 3.54 (2H, q, J= 6.9 Hz), 7.04 (1H, ddd, J= 7.6, 4.9, 1.0 Hz), 7.15-7.35 (4H, m), 7.40-7.64 (8H, m), 7.73 (2H, d, J= 6.9 Hz), 8.28 (1H, ddd, J= 4.9, 2.0, 1.0 Hz), 10.00 (1H, s).

実施例 109

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸

2-ジメチルアミノエチルアミド (E体およびZ体)

25 (1) (Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸
2-ジメチルアミノエチルアミド

(Z)-4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリジーン-5-オン (1.8 mmol) とN,N-ジメチルメチレンジアミン (2.1 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を室温で15.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣を

ヘキサン-ジエチルエーテルに懸濁し、沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより、表題の化合物 595 mg (収率91%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 1.90 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 1.98 (6H, s), 2.95 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.37 (5H, s), 7.52 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.74 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 9.99 (1H, br s).

(2) 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 2-ジメチルアミノエチルアミド (E体およびZ体)

10 (Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-ジメチルアミノエチルアミド (0.81 mmol) と2-メルカプトピリジン (0.81 mmol) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に室温でDBU (1.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で15.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル/トルエン (1:1) で希釈し、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減
15 圧留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1, 0.5% トリエチルアミン) で精製することで低極性異性体 (R_f 値 0.25) 173 mg (収率48%) を白色粉末で、高極性異性体 (R_f 値 0.20) 90 mg (収率25%) を白色粉末として、そして両異性体の混合物56 mg (収率16%) を白色粉末として得た。

20 低極性異性体 塩酸塩 : $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.69 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.90 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 3.25 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J=7.6, 5.0, 1.0$ Hz), 7.20-7.40 (4H, m), 7.41-7.62 (7H, m), 7.86 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.31 (1H, ddd, $J=5.0, 4.0, 1.0$ Hz).

高極性異性体 塩酸塩 : $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.81 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.20 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 3.53 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 7.10 (1H, ddd, $J=7.3, 5.0, 1.0$ Hz), 7.13-7.62 (10H, m), 7.75 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.33 (1H, ddd, $J=5.0, 2.0, 1.0$ Hz), 8.67 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 9.92 (1H, br s), 10.10 (1H, s).

実施例 110

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸
(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミド(高極性異性体)

- 4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-
 5-オン(低極性異性体, 0.42 mmol)とN,N,N'-トリメチルエチレンジアミン
 (0.50 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液を室温で14時間攪拌した。溶媒
 を減圧留去することで表題の化合物(Rf値 0.40(クロロホルム:メタノール=10:1))200 mg(収率 定量的)を淡黄色油状物として得た。

- 塩酸塩: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.82 (3H, s), 2.84 (3H, s),
 10 3.21 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.77 (2H, t, J= 6.9 Hz), 7.08 (1H, dd,
 J= 6.9, 5.3 Hz), 7.20-7.70 (10H, m), 7.77 (2H, s, J= 6.9 Hz), 8.30 (1H,
 ddd, J= 4.0, 1.7, 1.0 Hz), 10.12 (1H, br s), 10.25 (1H, s).

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸
(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミド(低極性異性体)

- 15 4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-
 5-オン(高極性異性体)とN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンを用い、本実
 施例で上記したと同様な方法で表題の化合物(Rf値 0.45(クロロホルム:メ
 タノール=10:1))を合成した。

- 塩酸塩: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.73 (3H, s), 2.74 (3H, s),
 20 2.79 (3H, s), 2.98 (2H, t, J= 5.3 Hz), 3.35-3.50 (2H, m), 7.10 (1H, dd,
 J= 7.1, 5.1 Hz), 7.20-7.70 (10H, m), 7.84 (2H, d, J= 6.9 Hz), 8.33 (1H,
 d, J= 5.0 Hz), 10.25 (2H, br s).

実施例 111

- 25 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸
2-(2-ピリジル)エチルアミド(E体およびZ体)

(1) (Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸

2-(2-ピリジル)エチルアミド

(2) -4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オ

ンと 2- (2-アミノエチル) ピリジンをうい、実施例 109 (1) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.52 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.23 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.17 (1H, ddd, $J=7.6, 5.0, 1.0$ Hz),
5 7.34-7.45 (5H, m), 7.52 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.00 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.12 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 8.41 (1H, ddd, $J=4.6, 1.7, 1.0$ Hz), 10.02 (1H, s).

(2) 2-ベンゾイルアミノ-3- (2-ピリジルチオ) -3-フェニルプロペン酸 2- (2-ピリジル) エチルアミド (E体およびZ体)

10 (Z) -2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2- (2-ピリジル) エチルアミドをうい、実施例 109 (2) と同様な方法で表題の化合物を合成した。

低極性異性体 塩酸塩: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 3.00 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.33 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0$ Hz),
15 7.16-7.27 (4H, m), 7.37-7.62 (5H, m), 7.76 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.82-7.89 (3H, m), 8.19 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 8.29 (1H, ddd, $J=4.6, 4.0, 1.0$ Hz), 8.38 (1H, dt, $J=1.7, 7.9$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 10.13 (1H, s).

高極性異性体 塩酸塩: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 3.26 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.67 (2H, q, $J=5.9$ Hz), 7.09 (1H, ddd, $J=7.6, 5.0, 1.0$ Hz),
20 7.12-7.28 (4H, m), 7.36-7.58 (6H, m), 7.71 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 7.73-7.88 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 8.27-8.32 (1H, m), 8.54 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 10.13 (1H, s).

25 実施例 112

2-ベンゾイルアミノ-3- (2-ピリジルチオ) -3-フェニルプロペン酸

3-ピリジルメチルアミド

4- (2-ピリジルチオ) フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (高極性異性体) (0.28 mmol) と 3-ピコリルアミン (0.31 mmol) の

テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題の化合物 120 mg (収率86%) を得た。

塩酸塩 : $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 4.28 (2H, d, $J=6.3$ Hz),
5 7.07 (1H, ddd, $J=7.6, 5.6, 1.0$ Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.37-8.62 (6H, m), 7.87 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J=7.9, 6.6$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.31 (1H, ddd, $J=5.0, 2.0, 1.0$ H), 8.65 (1H, s), 8.73 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 10.24 (1H, s).

10

実施例 1 1 3

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 2-ピリジルアミド

2-アミノピリジン (4.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を氷冷
15 下水素化ナトリウム (3.3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に滴下し20分間攪拌した。引き続き 4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (高極性異性体) (2.8 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を氷冷下滴下し、反応混合物をそのまま1時間攪拌後、室温に昇温して30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順
20 次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1.5:1)で精製することにより、表題の化合物 525 mg (収率42%)を単褐色粉末として得た。

塩酸塩 : $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.10 (1H, ddd, $J=7.6, 5.0, 1.0$ Hz), 7.13-7.27 (6H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.44-8.63 (6H, m),
25 7.75 (1H, t, $J=8.6$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 7.92 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.25 (1H, ddd, $J=5.3, 2.0, 1.0$ Hz), 8.33 (1H, ddd, $J=4.6, 1.7, 0.7$ Hz), 10.33 (1H, s), 11.11 (1H, s).

実施例 1 1 4

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸
カルボキシメチルアミド

(1) 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 t-ブトキシカルボニルメチルアミド

- 5 4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (高極性異性体) (0.28 mmol)、グリシン t-ブチルエステル 塩酸塩 (0.33 mmol) とトリエチルアミン (0.56 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を室温で22.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=40 : 1) で精製することで表題の化合物64 mg (収率47%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 1.38 (9H, s), 3.59 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.04 (1H, ddd $J=7.6, 5.0, 1.0$ Hz), 7.15-7.23 (4H, m), 7.42-7.60 (6H, m), 7.88 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.28 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 1.0$ Hz), 10.11 (1H, s).

- 15 (2) 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 カルボキシメチルアミド

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 t-ブトキシカルボニルメチルアミド (0.061 mmol) の1,4-ジオキサン (1 ml)

- 20 溶液に4N-塩酸-ジオキサン溶液 (2 ml) を加え、反応混合物を50°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することで表題の化合物 34 mg (定量的) を白色粉末として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 3.64 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.08 (1H, ddd, $J=7.3, 5.0, 1.0$ Hz), 7.16-7.30 (4H, m), 7.43-7.61 (6H, m), 7.88 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.24 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 10.13 (1H, s).

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸4-ピリジルメチルアミド

- 4-ピコリルアミンと4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン(高極性異性体)を用い、実施例112と同様な方法で表題の化合物を合成した。

塩酸塩: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 4.33 (2H, br s), 7.00-7.93 (14H, m), 8.31 (1H, br s), 8.65-8.90 (3H, m), 10.25 (1H, s).

実施例116

10 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸2-ピリジルメチルエステル

- 水素化ナトリウム (0.17 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 懸濁溶液に、氷冷下2-ピリジルメタノール (0.17 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下し、20分間攪拌した。引き続き4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン(高極性異性体, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を氷冷下滴下し、反応混合物を50分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム:メタノール=40:1)で精製して表題の化合物 42 mg (収率64%) を褐色油状物として得た。

塩酸塩: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 5.16 (2H, br s), 6.90-7.90 (15H, m), 8.11 (1H, br s), 8.28 (1H, br s), 8.66 (1H, br s), 10.53 (1H, s), 4.22 (2H, br s), 6.95-7.70 (11H, m), 7.89 (2H, br s), 8.29 (1H, br s), 10.53 (1H, s), 11.03 (1H, br s).

25

実施例117

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸2-(2-ピリジル)エチルエステル(E体およびZ体)

(1) (Z)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸

2- (2-ピリジル) エチルエステル

(Z) - 4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (1.1 mmol) と2-ピリジンエタノール (1.3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に室温でカリウムt-ブトキシド (1.1 mmol) を加え、反応混合物を室温
5 で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をトルエンに懸濁させ生じた結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥することで表題の化合物 139 mg (収率32%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 2.70 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.27 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.17 (1H, ddd, $J=7.6, 5.0, 1.3$ Hz), 7.31-7.67 (10H, m), 7.96 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.43 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 1.0$ Hz), 10.35 (1H, s).

(2) 2-ベンゾイルアミノ-3- (2-ピリジルチオ) -3-フェニルプロペン酸 2- (2-ピリジル) エチルエステル (E体およびZ体)

(Z) - 2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2- (2-ピリジル) エチルエステル (0.25 mmol) と2-メルカプトピリジン (0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に室温でDBU (0.49 mmol) を加え、反応混合物を室温で14.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル/トルエン (1 : 1) で希釈し、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶
15 媒を減圧留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) で精製することで低極性異性体 (R_f 値 0.20) 22 mg (収率19%) を淡黄色油状物で、低極性異性体 (R_f 値 0.15) 34 mg (収率29%) を淡黄色油状物で、そして両異性体混合物61 mg (総収率 定量的) を黄色油状物として得た。

25 低極性異性体 塩酸塩: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 3.13 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 4.33 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J=7.6, 5.0, 1.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.19-7.32 (5H, m), 7.44-7.83 (8H, m), 8.23-8.31 (2H, m), 8.70 (1H, dd, $J=5.6, 1.0$ Hz), 10.41 (1H, s).

高極性異性体 塩酸塩: $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 3.39 (2H, t, $J=$

5.6 Hz), 4.64 (2H, t, J= 5.6 Hz), 7.05-7.14 (2H, m), 7.17-7.30 (3H, m), 7.40-7.72 (10H, m), 7.88 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.17 (1H, t, J= 7.8 Hz), 8.28 (1H, ddd, J=4.6, 1.6, 1.0 Hz), 8.65 (1H, dd, J= 5.9, 1.0 Hz), 10.19 (1H, s).

5

実施例 118

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 3-(2-ピリジル)プロピルエステル

- 水素化ナトリウム (0.17 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 懸濁溶液に、
- 10 氷冷下2-ピリジンプロパノール (0.17 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下し、20分間攪拌した。引き続き4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (高極性異性体, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を氷冷下滴下し、反応混合物を50分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
- 15 溶媒を減圧留去したのち濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール= 40 : 1) で精製して表題の化合物69 mg (定量的) を褐色油状物として得た。

シュウ酸塩 : $^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 1.55-1.75 (2H, m), 2.45 (2H, t, J= 7.6 Hz), 3.88 (2H, t, J= 6.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J= 6.6, 5.0 Hz), 7.10-7.62 (12H, m), 7.73 (1H, dt, J= 2.0, 7.6 Hz), 7.88 (2H, d, J= 7.3 Hz), 8.29 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.47 (1H, d, J= 4.6 Hz), 10.41 (1H, s).

実施例 119

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 2-(1-ピロリジル)エチルエステル。

4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (高極性異性体) と1-ピロリジンエタノールを用い、実施例 118 と同様にして表題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 1.60-1.73 (4H, m), 2.37 (4H, br s), 2.48 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.17 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 7.02 (1H, ddd, $J=7.3$, 4.6, 1.0 Hz), 7.20-7.30 (4H, m), 7.40-7.57 (6H, m), 7.83 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.38 (1H, ddd, $J=5.0$, 2.0, 1.0 Hz), 9.01 (1H, s).

5

実施例 120

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸
2-トリメチルシリルエチルエステル (E体およびZ体)

(1) (E)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸

10 2-トリメチルシリルエチルエステル

(E)-4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (2.5 mmol) と 2-トリメチルシリルエタノール (3.0 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に室温でカリウム *t*-ブトキシド (2.5 mmol) を加え、反応混合物を1時間加熱還流後、放冷した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチルを加え、0.5 規定塩酸水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : へキサン = 1 : 5) で精製することにより表題の化合物 649 mg (収率65%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 0.02 (9H, s), 1.00 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 4.27 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 7.35-7.60 (8H, m), 7.75 (2H, d, $J=8$ Hz), 10.17 (1H, s).

(2) 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル (E体およびZ体)

(E)-2-ベンゾイルアミノ-3-クロロ-3-フェニルプロペン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル (1.5 mmol) と 2-メルカプトピリジン (1.6 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に室温で DBU (2.2 mmol) を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : ジエチルエーテル = 20 :

1)で精製することにより低極性異性体 244 mg (収率34%)を淡黄色粉末として、
また高極性異性体105 mg (20%の低極性異性体が存在, 収率15%)を単褐色油状物
として得た。

低極性異性体 : $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 0.05 (9H, s), 0.60-0.70
5 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 7.02 (1H, ddd, $J=8.6, 5.6, 1.0$ Hz), 7.21-
7.30 (4H, m), 7.40-7.58 (6 H, m), 7.82 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.38 (1H, ddd,
 $J=5.0, 2.0, 1.0$ Hz), 8.97 (1H, s).

高極性異性体 : $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 0.02 (9H, s), 1.00-1.10
10 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 7.02 (1H, ddd, $J=7.3, 4.6, 1.0$ Hz), 7.20-
7.70 (12H, m), 7.89 (1H, br s), 8.34 (1H, ddd, $J=5.0, 2.0, 1.0$ Hz).

実施例 1 2 1

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 (E体およびZ体)

15 (1) 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 (低極性異性体)

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸
2-トリメチルシリルエチルエステル (低極性異性体, 0.31 mmol) のジクロロ
メタン (1 ml) 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、反応混合物を室
20 温で4時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、濃縮残渣をジエチルエー
テルで懸濁させ、沈殿を濾取しジエチルエーテルで洗浄後、減圧留去することに
より表題の化合物 (Rf値 0.55 (クロロホルム:メタノール:酢酸= 100 :
10 : 1)) 117 mg (収率99%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.06 (1H, ddd, $J=7.3, 5.0, 1.0$ Hz),
25 7.10-7.60 (10 H, m), 7.87 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.03 (1H, ddd, $J=7.0, 2.0,$
1.0 Hz), 10.25 (1H, br s), 12.65 (1H, br s).

(2) 2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸 (高極性異性体)

2-ベンゾイルアミノ-3-(2-ピリジルチオ)-3-フェニルプロペン酸

2-トリメチルシリルエチルエステル (高極性異性体, 0.31 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) で精製することにより表題の化合物 (R_f 値 0.50) 30 mg (収率40%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (d_6 -DMSO, 270MHz) 7.06 (1H, ddd, J = 7.6, 4.6, 1.0 Hz), 7.10-7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.73 (2H, d, J = 8 Hz), 8.26-8.32 (1H, m), 9.96 (1H, s), 12.80 (1H, br s).

10

参考例 1

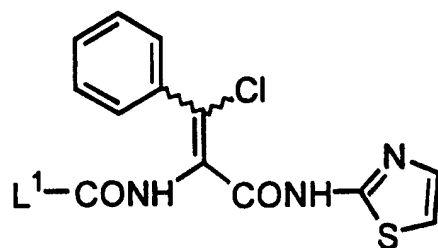
4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (E体およびZ体)

4-フェニルクロロメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (E : Z = 2 : 1混合物, 37.2 mmol) と2-メルカプトピリジン (37.2 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に室温でDBU (55.8 mmol) を加え、そのまま1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、濃縮残渣に酢酸エチル (50 ml) を加え、生じた沈殿を濾取し酢酸エチルで洗浄することで低極性異性体 1.21 g (収率 20 48%) を黄色粉末として得た。母液を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で精製することにより高極性異性体 580 mg (収率23%) を黄色粉末として得た。

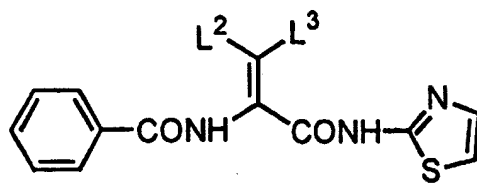
低極性異性体: $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 6.98 (1H, ddd, J = 7.6, 5.0, 1.3 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 8.3, 1.0 Hz), 7.24-7.31 (4H, m), 7.36-7.60 (4H, 25 m), 7.65-7.70 (2H, m), 8.05 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.31 (1H, ddd, J = 4.9, 2.0, 1.0 Hz), 8.32 (1H, s).

高極性異性体: $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 270MHz) 7.02 (1H, ddd, J = 7.3, 4.6, 1.0 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 7.9, 1.0 Hz), 7.20-7.62 (9H, m), 8.09 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.37 (1H, ddd, J = 4.9, 2.0, 1.0 Hz).

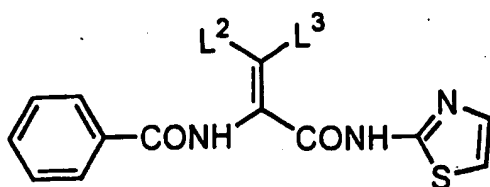
実施例 1 ～ 1 2 1 で製造した化合物の構造を、以下に示す。



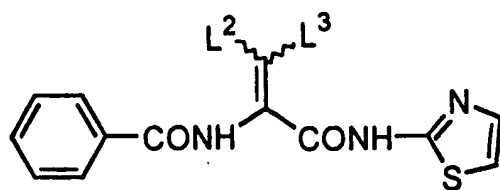
実施例	L ¹	二重結合の立体
1	4-フルオロフェニル	E
2	4-フルオロフェニル	Z
3	2,4-ジクロロフェニル	E
4	2,4-ジクロロフェニル	Z
5	3-クロロフェニル	E
6	3-クロロフェニル	Z
7	2-クロロフェニル	E
8	2-クロロフェニル	Z
9	4-メトキシフェニル	E
10	4-メトキシフェニル	Z
11	フェニル	E
12	フェニル	Z
13	1,1-ジクロロペンチル	E
14	1,1-ジクロロペンチル	Z



実施例	L^2	L^3
15	4-シアノフェニル	-H
16	-H	4-シアノフェニル
17	2-ピリジル	-H
18	-H	2-ピリジル
19	3-チエニル	-H
20	-H	3-チエニル
21	2-チエニル	-H
22	-H	2-チエニル
23	フェニル	-B r
24	-B r	フェニル
25	4-フルオロフェニル	-H
26	-H	4-フルオロフェニル

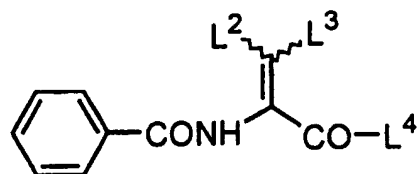


実施例	L^2	L^3
30	2-ナフチル	-H
32	フェニル	-H
33	-H	フェニル
34	-H	4-アミノカルボニル フェニル
35	4-アミノカルボニル フェニル	-H
36	4-メトキシカルボニル フェニル	-H
37	-H	4-メトキシカルボニル フェニル
38	4-カルボキシフェニル	-H
39	-H	4-カルボキシフェニル
43	2-メトキシカルボニル フェニル	-H
44	-H	2-メトキシカルボニル フェニル
45	フェニル	フェニル

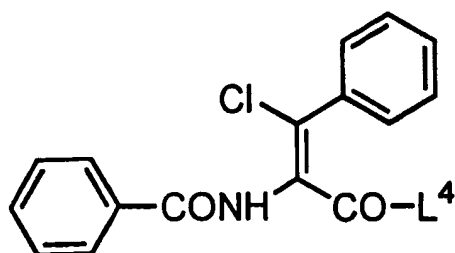


実施例	L ²	L ³
27	フェニル	メチルチオ
28	4-フルオロフェニル	メチル
29	フェニル	フェニルチオ
31	フェニル	メチル
42	2-ナフチルチオ	フェニル
43	1-オクチルチオ	フェニル

(上記の化合物は、E体とZ体の混合物である。)



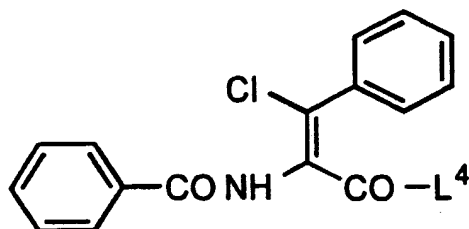
実施例	L ²	L ³	L ⁴
40	フェニル	2-ピリジルチオ	2-チアゾリルアミノ
	2-ピリジルチオ	フェニル	2-チアゾリルアミノ
41	フェニル	2-ピリジルチオ	メトキシ
	2-ピリジルチオ	フェニル	メトキシ



実施例

 L^4

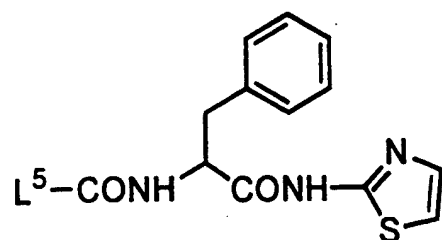
- | 実施例 | L^4 |
|-----|----------------------------|
| 47 | -OH |
| 48 | -OH
(ただし、二重結合の立体が E 配位) |
| 49 | 2-ベンゾチアゾリルアミノ |
| 50 | 4-t-ブチル-2-チアゾリルアミノ |
| 51 | ピペリジノ |
| 52 | シクロヘキシルアミノ |
| 53 | ジエチルアミノ |
| 54 | 2-メチルプロピルアミノ |
| 55 | フェニルアミノ |
| 56 | 2-(3-インドリル)エチルアミノ |
| 57 | 4-(1-ベンジルピペリジル)アミノ |
| 58 | アリルアミノ |



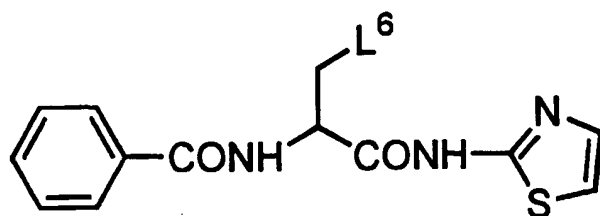
実施例

L⁴

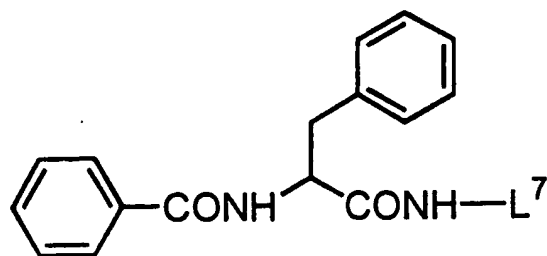
- | 実施例 | L ⁴ |
|-----|------------------------------|
| 59 | 1-デシルアミノ |
| 60 | 4-フェニル-1-ピペラジニル |
| 61 | 4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル |
| 62 | 2-ピリジルアミノ |
| 63 | 2-ピラジニルアミノ |
| 64 | 2-ピリミジニルアミノ |
| 65 | 3-ピラゾリルアミノ |
| 66 | 4-(エトキシカルボニルメチル)
チアゾリルアミノ |
| 67 | 4-(カルボキシメチル)チアゾリル
アミノ |
| 68 | メチルアミノ |
| 69 | 3-メトキシフェニルアミノ |
| 70 | 3-フルオロフェニルアミノ |



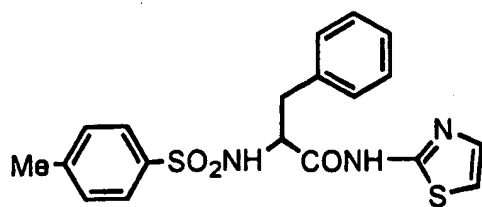
実施例	L^5	実施例	L^5
71	フェニル	85	2-フルオロフェニル
72	ベンジル	86	2-ピラジニル
73	2-フリル	87	3-メトキシカルボニル フェニル
75	4-ピリジル	88	2H-ピラン-2-オン-5-イル
76	2-ピロリル	89	4-フルオロフェニル
77	2-インドリル	90	4-ニトロフェニル
78	2-ナフチル	91	3-シアノフェニル
79	2-チエニル	92	4-ジメチルアミノフェニル
80	シクロヘキシル	93	1-オキソ-3-ピリジル
81	ブチル	94	3-カルボキシフェニル
82	3-チエニル	95	4-アミノフェニル
83	2-ニトロフェニル	96	2-メトキシフェニル
84	4-シアノフェニル		



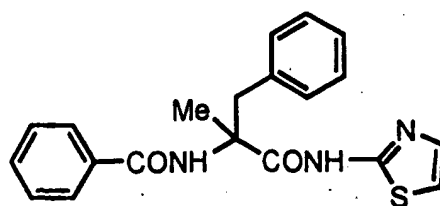
実施例	L ⁶
97	3-インドリル
98	2-クロロフェニル
99	3-チエニル
100	ベンジル
102	2-チエニル



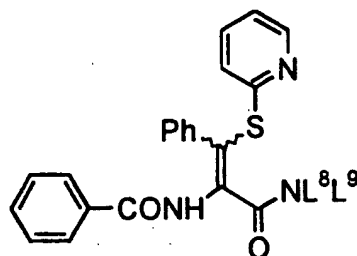
実施例	L ⁷
103	2-ピリミジニル
104	3-ピリジル
105	3-キノリル
106	4-(1, 2, 4-トリアゾリル)



実施例74



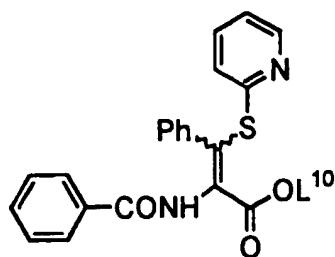
実施例101



実施例	L ⁸	L ⁹	
107	-H	メチル	(両異性体)
108	エチル	エチル	(両異性体)
109	-H	2-ジメチルアミノエチル	(両異性体)
110	メチル	2-ジメチルアミノエチル	(両異性体)
111	-H	2-(2-ピリジル)エチル	(両異性体)
112	-H	3-ピリジルメチル	
113	-H	2-ピリジル	
114	-H	カルボキシメチル	
115	-H	4-ピリジルメチル	

(実施例112-115は4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン(高極性異性体)より合成した。)

5



実施例	L ¹⁰
116	2-ピリジルメチル
117	2-(2-ピリジル)エチル (両異性体)
118	3-(2-ピリジル)プロピル
10 119	2-(1-ピロリジル)エチル
120	2-トリメチルシリルエチル(両異性体)
121	-H (両異性体)

実施例 116、118、119 は 4-(2-ピリジルチオ)フェニルメチレン-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン (高極性異性体) より合成した。

15

試験例 1

モルモット神経グリア混合初代培養細胞における β アミロイド (A β) 生成抑制作用

1) 実験材料及び方法

20 神経グリア混合初代培養

妊娠 28～35 日目のモルモット (SLC-Hartley) 胎仔より摘出した大脳皮質を細切後、パパイン処理及びピペッティングにより単細胞懸濁液を調製した。これを 2% 非働化ウシ胎児血清、5mM グルコース、24mM 炭酸水素ナトリウム、10mM HEPES を含む MEM (Gibco 社製) 培地に分散し、ポリ-D-リジン (Sigma 社製) でコー

25 トした 96 ウェルプレート (ファルコン社製) に 6×10^4 細胞/ウェルとなるように播種した。CO₂ インキュベーター (5% CO₂、37℃) 内で 2 時間培養後、培地を NBB27G 培地 (B27 添加物 (Gibco 社製)、0.5mM グルタミンを含む NEUROBASAL Medium (登録商標: Gibco 社製)) に交換し、CO₂ インキュベーター内で培養を継続した。以後、培地交換は 3～4 日毎に行った。培養 8 日目に本発明化合物を含む新鮮培地を添加

し、48時間後培養上清を回収し、細胞毒性の評価を行った後、A β 量測定用に20℃で保存した。

培養上清中のA β の定量 (ELISA)

- 0.1M炭酸緩衝液 (pH 9.6) に5 μ g/mlの濃度で溶解した抗 β アミロイド抗体クローン4G8 (セネテック社製) をELISAプレートに50 μ l/ウェルで添加し、4℃で1晩放置した。各ウェルをリン酸/生理食塩水緩衝液 (PBS) で2回洗浄後、ブロック液 (25%ブロックエース (大日本製薬社より購入) /PBS) を200 μ l/ウェルで添加し、室温で1時間放置した。各ウェルを0.02PBST (0.02% Tween20を含むPBS) にて4回洗浄後、培養上清あるいは25%ブロックエース/PBSで希釈したA β 標準品 (シグマ社製 0.3、1、3、10 ng/ml) を50 μ l/ウェルで添加し、4℃で2晩放置した。各ウェルの上清を吸引除去後、各ウェルを0.02PBSTにて4回洗浄し、10%ブロックエース/PBSに2.5 μ g/mlの濃度で溶解したビオチン化抗 β アミロイド抗体クローン6E10 (セネテック社製) を50 μ l/ウェルで添加した。4℃で1晩放置した後、各ウェルを0.02PBSTにて4回洗浄し、10%ブロックエース/PBSで1000倍希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ (horseradish peroxidase: HRP) 標識ストレプトアビジン (アマシャム社製) を50 μ l/ウェルで添加した。室温1時間放置後、各ウェルを0.02PBSTにて4回洗浄し、発色反応液 (ImmunoPure TMB substrate kit, PIERCE社製) を100 μ l/ウェルで加えた。室温で、8~10分反応後、2M硫酸溶液を各ウェルに100 μ l/ウェルで添加することにより反応を止め、マイクロプレートリーダー (BIO-RAD社製) にて比色定量 (測定波長、450 nm) した。A β 標準品の450 nm吸光度より検量線を作成し、培養上清中のA β 量を測定した。対照として本発明化合物を添加していない時の培養上清中のA β 量を求めた。対照と比較することで本発明化合物によるA β 生成抑制率を求めた。

25 細胞毒性の評価 - 乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase: LDH) 法

培養上清20 μ lをとり、細胞から漏出したLDH量を微量毒性試験用試薬MTX "LDH" (極東製薬製) を用い測定した。

2) 結果

表1に実施例で得られた化合物の10 μ MでのA β 生成抑制率を示す。

表 1 に挙げられている化合物は10 μ Mで細胞毒性を示さなかった。

表 1

実施例	A β 生成抑制率 (%)
40	77
117	68
113	66
116	66
118	61

5 産業上の利用可能性

本発明によって、アルツハイマー病の治療剤等として有用な新規な β アミロイド生成抑制剤、および β アミロイド生成抑制剤等として有用な新規な化合物を提供することができる。

請求の範囲

1. 式1:

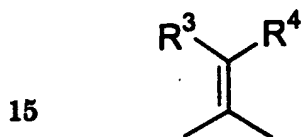


[式中、 R^1 は、置換もしくは無置換のアリール、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環または置換もしくは無置換のアルキルを表し、 R^2 は、置換もしくは無置換のアミノ、置換もしくは無置換のアルコキシまたは水酸基を表し、

10 $-Y-$ および $-A-$ は、

(1) $-Y-$ が、 $-CO-$ を表し、

$-A-$ は、式:



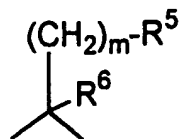
(式中、 R^3 および R^4 のうち一方は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S(O)_n$
 $-X$ (n は0、1または2を表し、 X は置換もしくは無置換のアルキル、置換も
 しくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。)、

20 置換もしくは無置換のアルキルまたは置換もしくは無置換のアリールを表し、 R^3 および R^4 のうち他方は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。) で表される基を表すか、

(2) $-Y-$ が、 $-CO-$ または $-SO_2-$ を表し、

$-A-$ は、式:

25



(式中、 R^5 は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不

飽和ヘテロ環を表し、mは、0、1または2を表し、 R^6 は、水素原子またはアルキルを表す。) で表される基を表す。]

で表される化合物またはその薬学上許容される塩を含有する β アミロイド生成抑制剤。

- 5 2. R^2 が $-N(R^7)R^8$ または $-OR^9$ [式中、 R^7 および R^8 は、一方が水素原子または低級アルキルを表し、他方が置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表すか、または双方が独立して水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルを表し、 R^9 は水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルを表す。] である請求項1記載の β アミロイド生成抑制剤。

- 10 3. R^7 および R^8 が、一方が水素原子または低級アルキルであり、他方が2-チアゾリルであるか、または双方が独立して水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルであり、 R^9 が水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルである請求項2記載の β アミロイド生成抑制剤。

- 15 4. R^1 が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のチエニルである請求項1から3のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

5. 式1a:



20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、請求項1における定義と同義である。]

で表される化合物である請求項1記載の β アミロイド生成抑制剤。

- 25 6. R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、 $-S(O)_n-X$ (n および X は請求項1における定義と同義である。)、置換もしくは無置換のアルキルまたは置換もしくは無置換のアリールであり、 R^4 が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環である請求項5記載の β アミロイド生成抑制剤。

7. R^3 が、ハロゲン原子または $-S-X$ (X は請求項1における定義と同義

である。)であり、 R^4 が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環である請求項5記載の β アミロイド生成抑制剤。

8. R^3 および R^4 のうち一方は、 $-S-X$ (X は請求項1における定義と同義である。)であり、他方は、置換もしくは無置換のアリールである請求項5記載の β アミロイド生成抑制剤。

9. R^2 が $-N(R^7)R^8$ または $-OR^9$ [式中、 R^7 、 R^8 および R^9 は請求項2における定義と同義である。] である請求項5から8のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

10. R^2 が $-N(R^7)R^8$ [式中、 R^7 および R^8 は、一方が水素原子または低級アルキルを表し、他方が置換もしくは無置換の低級アルキルを表す。] である請求項5から8のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

11. R^2 が $-OR^9$ [式中、 R^9 は、置換低級アルキルを表す。] である請求項5から8のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

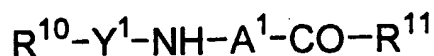
12. R^7 および R^8 が、一方が水素原子または低級アルキルであり、他方が2-チアゾリルであるか、または双方が独立して水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルであり、 R^9 が水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルである請求項9記載の β アミロイド生成抑制剤。

13. R^1 が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のチエニルである請求項5から12のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

14. β アミロイドに起因する疾患の治療剤である請求項1から13のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

15. アルツハイマー病治療剤である請求項1から13のいずれか記載の β アミロイド生成抑制剤。

16. 式1' :



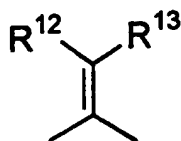
[式中、 R^{10} は、置換もしくは無置換のアリール、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環または置換もしくは無置換のアルキルを表し、

—Y¹—、R¹¹および—A¹—は、

(1) —Y¹—が、—CO—を表し、

R¹¹は、置換もしくは無置換のアミノ、置換もしくは無置換のアルコキシまたは水酸基を表し、

5 —A¹—は、式：

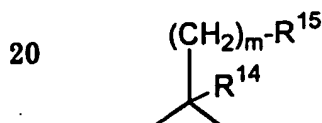


- 10 (式中、R¹²およびR¹³の一方は、水素原子、ハロゲン原子、—S(O)_n—X (nおよびXは請求項1における定義と同義である。)、置換もしくは無置換のアルキルまたは置換もしくは無置換のアリールを表し、他方は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表す。ただし、R¹³は水素原子およびハロゲン原子となることはない。) で表される基を表すか、

(2) —Y¹—が、—CO—または—SO₂—を表し、

R¹¹は、置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環アミノを表し、

—A¹—は、式：

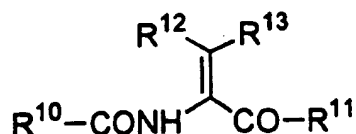


(式中、R¹⁴は、水素原子またはアルキルを表し、R¹⁵は、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換の不飽和ヘテロ環を表し、mは、0、

25 1または2を表す。) で表される基を表す。]

で表される化合物またはその薬学上許容される塩。

17. 式1' a :



- 5 [式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は請求項16における定義と同義である。]

で表される請求項16記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

18. R^{12} が、ハロゲン原子または $-\text{S}-\text{X}$ (X は請求項1における定義と同義である。)である請求項17記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

- 10 19. R^{12} および R^{13} のうち一方は、 $-\text{S}-\text{X}$ (X は請求項1における定義と同義である。)であり、他方は、置換もしくは無置換のアリールである請求項17記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

20. X がピリジルである請求項18記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

- 15 21. R^{11} が $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ または $-\text{OR}^9$ [式中、 R^7 、 R^8 および R^9 は請求項2における定義と同義である。]である請求項17から20のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

22. R^{11} が $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ [式中、 R^7 および R^8 は、一方が水素原子または低級アルキルを表し、他方が置換もしくは無置換の低級アルキルを表す。]

- 20 ある請求項17から21のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

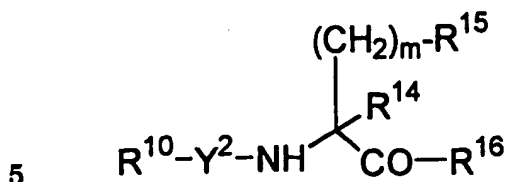
23. R^{11} が $-\text{OR}^9$ [式中、 R^9 は、置換低級アルキルを表す。]である請求項17から21のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

24. R^7 および R^8 が、一方が水素原子または低級アルキルであり、他方が2-チアゾリルであるか、または双方が独立して水素原子または置換もしくは無置

- 25 換の低級アルキルであり、 R^9 が水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキルである請求項21記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

25. R^{10} が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のチエニルである請求項17から24のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

26. 式 1' b :



[式中、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} および m は請求項 16における定義と同義である。
 $\text{-Y}^2\text{-}$ は、 -CO- または $\text{-SO}_2\text{-}$ を表す。 R^{16} は、置換もしくは無置換
 の不飽和ヘテロ環アミノを表す。]

10 で表される請求項 16 記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

27. R^{16} が、2-チアゾリルアミノである請求項 26 記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

28. R^{10} が、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のチエニルである請求項 26 または 27 記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

15 29. m が 1 である請求項 26 から 28 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

30. 請求項 16 から 29 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩からなる医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ A61K31/165, A61K31/166, A61K31/167, A61K31/197, A61K31/216, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/425, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/695, A61P25/28, C07C233/87, C07C237/22, C07D209/16, C07D211/58, C07D213/56, C07D213/70, C07D213/74.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ A61K, A61P25/28, C07C, C07D, C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 96/39194, A1 (ATHENA NEUROSCIENCES INC.), 12 December, 1996 (12.12.96), Full text; especially, Claims 1-5, 22; pages 45-52, (Ex. No. 38, 43, 44, 61, 66, 67, 70), cited in the specification of the application concerned, & JP, 11-506923, A Claims 1-5, 22; pages 51-58, (Ex. No. 38, 43, 44, 61, 66, 67, 70), & EP, 831920, A1 & US, 5858982, A & US, 5783434, A & US, 5849711, A	1-4, 14, 15 5-13, 16-30
X A	WO, 98/26773, A1 (WARNER-LAMBERT CO.), 25 June, 1998 (25.06.98), Full text; especially, Claims 1, 2, 6; page 1, lines 4-21; pages 5-12; Compounds (2), (3); (5)-(13), (33)-(36) & EP, 946166, A1 & AU, 9877353, A1	1-4, 14, 15 5-13, 16-30
X A	US, 5021439, A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 04 June, 1991 (04.06.91), Full text; especially, Abstract; Claim 1, column 1, line 30; columns 21-4; Compounds 7-9, 11, 13, 14, 19, 20, 24-83, 85, 86, 88, 90-92, 102, 103-106, 108, 109, 111-113,	1-4, 14, 15 5-13, 16-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 January, 2000 (24.01.00)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2000 (08.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05871

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	115, 116, 118, 119, 121, 122, 124, 125, 127, 128, 130, 131, 133, 134, 136-148, 150, 151, 153, 154, 156, 157, 159, 160, 165, 166, 168, 169, 171, 172, 174, 175, 178, 179, 181, 183-191 & JP, 3-173864, A Claim 1; page 3, upper left column, line 1; pages 18-25, Compounds 7-9, 11, 13, 14, 19, 20, 24-83, 85, 86, 88, 90-92, 102, 103-106, 108, 109, 111-113, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 124, 125, 127, 128, 130, 131, 133, 134, 136-148, 150, 151, 153, 154, 156, 157, 159, 160, 165, 166, 168, 169, 171, 172, 174, 175, 178, 179, 181, 183-191 & EP, 367393, A2	
X A	WO, 98/04278, A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 05 February, 1998 (05.02.98), Abstract; Claims; page 18, Compound 41 & US, 5939527, A & EP, 920325, A1 & AU, 9742965, A	16,26,27,29,30 1-15,16-25, 28
X A	Acta Pharm., (Zagreb), Vol. 43, No. 3, (1997), Hassan, H. M., et al., "Synthesis and antimicrobial activity of some new N-aminoacyl derivatives of 2-amino-4-phenylthia-zole.", pp.159-166; especially, Abstract, p.162; Table 1, Compounds No. XIX, XXVI, XXX	16,26-30 1-15,17-25
X Y A	WO, 97/03783, A1 (BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS LIMITED), 06 February, 1997 (06.02.97), Abstract; Claims; page 1, line 1 to page 2, line 3; pages 26-34, Examples 1-6, 9-10 & JP, 11-510140, A Abstract; Claims; page 13, line 1 to page 14, line 3; pages 36-43, Examples 1-6, 9-10 & EP, 865339, A1 & AU, 9666633, A1 & GB, 2318353, A1	16,26,27,29,30 1-3,14,15 4-13,17-25, 28
X A	Bull. Fac. Pharm., (Cairo Univ.) Vol.32, No.3, (1994), Hanna, M.M., et al., "Synthesis and antimicrobial activity of some substituted 3-aryl-5-benzylidene-2-phenyl-4-imida-zolone derivatives.", pp.353-359, especially, Abstract; p.357, Table 4, Compounds 10a-10e	16,17,21,25,30 1-15,18-20, 22-24,26-29
X A	J. Chem. Res., Synop., No. 11, (1994), Kandeel, Zaghloul E., et al., "Studies with polyfunctionally substituted heterocycles. Novel synthesis of pyrazolo[1,5-a] pyrimidine, triazolo [1,5-a]pyrimidine and pyranooxazole derivatives.", pp.416-417, especially, Compound 14	16,17,21,24,25 30 1-15,18-20, 22,23,26-29
X A	Asian J. Chem., Vol.4, No.3, (1992), Gommaa, A. M., et al., "Synthesis of some new substituted aminoacylthiazoles and dipeptide derivatives.", pp.527-533, especially, Abstract, p.530-531, Table 1, Compounds No. XII, XVII, XXXII	16,26-30 1-15,17-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05871

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP, 284632, A1 (SHOWA DENKO K. K.), 05 October, 1988 (05.10.88), Full text, especially, Abstract; Claims 1-7, pages 8 to 11, 14, 19, 23, 24, 26, 27, Compounds 6-13, 22, 38, 39, 49, 52, 60, 62 & AU, 584502, A1	16,26-30 1-15,17-25
X A	Indian J. Chem., Sect. B, Vol. 15B, No. 9, (1977), El-Naggar, A.M., et al, "Synthesis of some 2-(N-tosyl- or N-phthaloylaminoacyl)aminothiazoles." Pages 850-852, especially, Abstract, page 851, Table 1, Compounds V, XV	16,26-30 1-15,17-25
X A	WO, 98/33501, A1 (Avid Therapeutics Inc.), 06 August, 1998 (06.08.98), Full text; especially, Abstract; Claim 1, pages 18-19, Examples 2-3; pages 28-33, Tables 1, 2	16-18,21,22,24 ,25,30 1-15,19-24, 26-29
A	US, 5523314, A (Eli Lilly & Co.), 04 June, 1996 (04.06.96), Full text, cited in the specification of the application concerned (Family: none)	1-30
A	US, 5552426, A (Eli Lilly & Co.), 03 September, 1996 (03.09.96), Full text, cited in the specification of the application concerned (Family: none)	1-30
A	WO, 97/10816, A1 (Eli Lilly & Co.), 27 March, 1997 (27.03.97), Full text, cited in the specification of the application concerned (Family: none)	1-30
A	WO, 96/25161, A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 22 August, 1996 (22.08.96), Full text, cited in the specification of the application concerned & JP, 8-283157, A & EP, 813411, A1	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05871

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-30
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra page.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra page.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05871

Continuation of Box I

Compounds represented by the formulae 1 and 1' given in claims 1 to 16 have variable groups as the most of the structural constituents thereof. Namely, these compounds have nothing in common but a simple skeleton structure "NH-C-O".

A great number of compounds having the above-described simple structure had been known before the application of the present case. Therefore, the compounds represented by the above formulae 1 and 1' have no important chemical structural element in common and thus they can be structurally characterized exclusively by specific combinations of variable groups attached as substituents to the above skeleton.

However, a number of unspecific groups differing from each other in properties are involved as choices in the scopes of the variable groups in the compounds represented by the above formulae 1 and 1'. In claims 1 and 16 and claims 2 to 15 and 17 to 30 with the restriction based on the citation of the former claims, combinations of variable groups giving any structural characteristic of the compounds represented by the above formulae 1 and 1' are not sufficiently specified.

Moreover, the compounds represented by the above formulae 1 and 1' involve those which are "substituted" at the ends of the structure thereof by unspecified groups.

Accordingly, the structural characteristics and scope of the compounds falling within the category of the formulae 1 and 1' as set forth in claims 1 to 30 are considerably unclear (International Searching Guideline, Chapter VIII, 2.1).

On the other hand, all of the compounds of Examples 1 to 121, which are given in the description of the present case as particular examples of the compounds represented by the above formulae 1 and 1', carry phenyl as R^1 (R^{10}) or 2-thiazolylamino as R^2 (R^{11}).

However, R^1 and R^2 in the compounds represented by the above formulae 1 and 1' involve a number of unspecific groups which are largely different in properties from those cited above. Thus, the above formulae 1 and 1' involve compounds over a broad scope which cannot be immediately regarded as comparable in properties to each other depending on various combinations of these variable groups.

Therefore, claims 1 to 30 with the description of the compounds represented by the above formulae 1 and 1' involve unreasonably broad contents exceeding the scope supported by the description (International Searching Guideline, Chapter III, 3.7).

Based on the above reasons, no complete International Search is available with respect to claims 1 to 30. Thus the International Search was effected on the basis of the compounds of Examples 1 to 121 described in detail in the description. (More particularly speaking, among the compounds represented by the above formulae 1 and 1', some of those having 2-thiazolylamino as R^2 (R^{11}) and those having phenyl as R^1 (R^{10}) were exclusively searched.) (Article 17(2) (a) (ii) of PCT and Rule 33.3(b) of the Regulations under the PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05871

Continuation of Box II

The compounds represented by the formulae 1 and 1' as set forth in claims 1 and 16 involve a number of publicly known compounds, as described in the column C. Also, it has been known that these publicly known compounds are usable as various drugs including β -amyloid formation inhibitors and remedies for Alzheimer's disease. Thus, claims 16 and 6 do not appear to be novel.

Such being the case, it does not appear that there is a relationship having any technical feature exceeding the prior art between the group of the inventions as set forth in claims 1 and 16 and the group of inventions as set forth in claims 2 to 13 and 17 to 29 with restrictions on the structures of the compounds represented by the above formulae 1 and 1' each from different viewpoint (International Searching Guideline, Chapter VII, 9).

Therefore, it is obvious that claims 1 to 30 involve a plural number of inventions not forming a single general inventive concept, though the number and scope of thereof cannot be specified (Rule 13.2 and Rule 13.3 of the Regulations under the PCT).

Although it was impossible to completely search all of claims as shown in the column I.2, claims are described in a highly unclear manner. Thus, the number and scope of inventions involved in the present international application cannot be specified and, therefore, no additional search fee is requested to the applicant.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05871

Continuation of column A. Classification of Subject Matter

C07D215/38, C07D231/38, C07D239/26, C07D241/12, C07D277/44,
C07D417/12, C07F7/18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ A61K31/165, A61K31/166, A61K31/167, A61K31/197, A61K31/216, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/425, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/695, A61P25/28, C07C233/87, C07C237/22, C07D209/16, C07D211/58, C07D213/56, C07D213/70, C07D213/74, (特別ページに続く)		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ A61K, A61P25/28, C07C, C07D, C07F		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/ A	WO, 96/39194, A1 (ATHENA NEUROSCIENCES INC.), 12. 12月. 1996 (12. 12. 96), 文献全体, 特に、クレーム1-5, 22, 第45 -52頁 (Ex No. 38, 43, 44, 61, 66, 67, 70), この出願の明細書で引用, & JP, 11-506923, A, 請求項1-5, 22, 第51-58頁 (例番号38, 43, 44, 61, 66, 67, 70), & EP, 831920, A1, & US, 5858982, A, & US, 5783434, A, & US, 5849711, A	1-4, 14, 15/ 5-13, 16-30
X/ A	WO, 98/26773, A1 (WARNER-LAMBERT CO.), 25. 6月. 1998 (25. 06. 98), 文献全体, 特に、クレーム1, 2, 6, 第1頁第 4-21行, 第5-12頁 Compounds (2), (3), (5)-(13), (33)-(36) & EP, 946166, A1, & AU, 9877353, A1	1-4, 14, 15/ 5-13, 16-30
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 24. 01. 00		国際調査報告の発送日 08.02.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 典之 電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/ A	US, 5021439, A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 4. 6月. 1991 (04. 06. 91), 文献全体, 特に、要約, クレーム1, 第1欄 第30行, 第21-47欄 Compounds No. 7-9, 11, 13, 14, 19, 20, 24-83, 85, 86, 88, 90-92, 102, 103-106, 108, 109, 111-113, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 124, 125, 127, 128, 130, 131, 133, 134, 136-148, 150, 151, 153, 154, 156, 157, 159, 160, 165, 166, 168, 169, 171, 172, 174, 175, 178, 179, 181, 183-191 & JP, 3-173864, A, 請求項1, 第3頁左上欄第1行, 第18-25頁 化合物 番号7-9, 11, 13, 14, 19, 20, 24-83, 85, 86, 88, 90-92, 102, 103-106, 108, 109, 111-113, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 124, 125, 127, 128, 130, 131, 133, 134, 136-148, 150, 151, 153, 154, 156, 157, 159, 160, 165, 166, 168, 169, 171, 172, 174, 175, 178, 179, 181, 183-191 & EP, 367393, A2,	1-4, 14, 15/ 5-13, 16-30
X/ A	WO, 98/04278, A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 5. 2月. 1998 (05. 02. 98), 要約, クレーム, 第18頁 Compound 41 & US, 5939527, A, & EP, 920325, A1, & AU, 9742965, A	16, 26, 27, 29, 30/ 1-15, 16-25, 28
X/ A	Acta Pharm., (Zagreb) Vol. 43, No. 3, (1997), Hassan, H. M., et al, "Synthesis and antimicrobial activity of some new N-aminoacyl derivatives of 2-amino-4-phenylthia- zole." pp. 159-166, 特に、要約, p. 162, Table 1, Compounds No. XX, XXV, XXX	16, 26-30/ 1-15, 17-25
X/ Y/ A	WO, 97/03783, A1 (BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS LIMITED), 6. 2月. 1997 (06. 02. 97), 要約, クレーム, 第1頁第1行-第2頁第3行, 第26-34頁 EXAMPLES 1-6, 9-10 & JP, 11-510140, A, 要約, クレーム, 第13頁第1行-第14頁第3行, 第36頁-第43頁 実施例1-6, 9-10 & EP, 865339, A1, & AU, 9666633, A1, & GB, 2318353, A1	16, 26, 27, 29, 30/ 1-3, 14, 15/ 4-13, 17-25, 28
X/ A	Bull. Fac. Pharm., (Cairo Univ.) Vol. 32, No. 3, (1994), Hanna, M. M., et al, "Synthesis and antimicrobial activity of some substituted 3-aryl-5- benzylidene-2-phenyl-4-imida- zolone derivatives." pp. 353-359, 特に、要約, p. 357, table 4, Compounds 10a-10e	16, 17, 21, 25, 30/ 1-15, 18-20, 22-24, 26-29
X/ A	J. Chem. Res., Synop., No. 11, (1994), Kandeel, Zaghloul E., et al, "Studies with polyfunctionally substituted heterocycles. Novel synthesis of pyrazolo[1,5-a] pyrimidine, triazolo[1,5-a]pyrimidine and pyranooxazole de- rivatives." pp. 416-417, 特に、Compound 14	16, 17, 21, 24, 25, 30/ 1-15, 18-20, 22, 23, 26-29
X/ A	Asian J. Chem., Vol. 4, No. 3, (1992), Gommaa, A. M., et al, "Synthesis of some new substituted aminoacylthiazoles and dipeptide derivatives." pp. 527-533, 特に、要約, p. 530-531, TABLE 1, Compounds No. XI, XV, XXXII	16, 26-30/ 1-15, 17-25
X/ A	EP, 284632, A1 (SHOWA DENKO K. K.), 5. 10月. 1988 (05. 10. 88), 文献全体, 特に、要約, クレーム1-7, 第8-11, 14, 19, 23, 24, 26, 27頁 Compounds No. 6-13, 22, 38, 39, 49, 52, 60, 62 & AU, 584502, A1	16, 26-30/ 1-15, 17-25

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/ A	Indian J. Chem., Sect. B, Vol.15B, No.9, (1977), El-Naggar, A. M., et al, "Synthesis of some 2-(N-tosyl- or N-phthaloyl-aminoacyl)aminopyridines and 2-(N-tosyl- or N- phthaloylaminoacyl)aminothiazoles." pp.850-852, 特に、要約, p.851, TABLE 1, Compounds V, XV	16, 26-30/ 1-15, 17-25
X/ A	WO, 98/33501, A1 (AVID THERAPEUTICS INC.), 6.8月.1998(06.08.98), 文献全体, 特に、要約, クレーム1, 第18, 19頁 EXAMPLES 2-3, 第28-33頁 Table 1, 2 & AU, 9859239, A1	16-18, 21, 22, 24, 25, 30/ 1-15, 19-24, 26-29
A	US, 5523314, A (ELI LILLY & CO.) 4.6月.1996(04.06.96), 文献全体, この出願の明細書で引用, & JP, 6-192091, A, & EP, 587377, A2	1-30
A	US, 5552426, A (ELI LILLY & CO.) 3.9月.1996(03.09.96), 文献全体, この出願の明細書で引用, (ファミリーなし)	1-30
A	WO, 97/10816, A1 (ELI LILLY & CO.) 27.3月.1997(27.03.97), 文献全体, この出願の明細書で引用, (ファミリーなし)	1-30
A	WO, 96/25161, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 22.8月.1996(22.08.96), 文献全体, この出願の明細書で引用, & JP, 8-283157, A, & EP, 813411, A1	1-30

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-30 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

(特別ページを参照。)
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページを参照。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第I欄2. の続き

請求の範囲1, 16に記載の式1及び式1'で表された化合物は、その構造の大部分が可変の基であり、共通する骨格としては「NH-C-CO」という単純な構造しか含まれていない。

そして、上記のような単純な骨格を有する化合物は、この出願より前に膨大な数のものが知られているので、上記式1及び式1'で表された化合物は、重要な化学構造要素を共有するものではなく、上記骨格に置換する複数の可変基の特定の組み合わせによって、その構造上の特徴を生じるものである。

ところが、上記式1及び式1'で表された化合物における複数の可変基の選択肢には、その性質が大きく異なる多数の不特定な基が含まれており、請求の範囲1及び16と、これらを引用して限定している請求の範囲2-15, 17-30には、上記式1及び式1'で表された化合物について、その構造上の特徴を生じさせるような複数の可変基の組み合わせが十分に特定して記載されていない。

さらに、上記式1及び式1'で表された化合物には、その構造の末端の部分が、何ら特定されていない基によって「置換」されたものまでが含まれている。

そのため、請求の範囲1-30に記載されている上記式1及び式1'に含まれる化合物の構造の特徴及びその範囲が著しく不明瞭である。(国際調査ガイドライン第Ⅷ章2. 1)

一方、明細書において、上記式1及び式1'で表された化合物の具体例として記載されている実施例1-121の化合物は、R¹ (R¹⁰) がフェニルであるか、R² (R¹¹) が2-チアゾリルアミノである化合物のみである。

ところが、上記式1及び式1'で表された化合物におけるR¹ 及びR² には、これらの基とは性質が大きく異なる多数の不特定な基が含まれており、それらの可変基の様々な組み合わせによって、上記式1及び式1'には、同等の性質を有するとは直ちに認め難い広範な化合物が含まれることになる。

そのため、上記式1及び式1'で表された化合物が記載された請求の範囲1-30は、明細書により支持された範囲を越えた不当に広い事項からなるものである。(国際調査ガイドライン第Ⅲ章3. 7)

以上の理由により、請求の範囲1-30については、国際調査を完全には行うことができないので、明細書において具体的に記載された実施例1-121の化合物に基づいて、国際調査を行った(具体的には、上記式1及び式1'で表された化合物のうち、R² (R¹¹) が2-チアゾリルアミノである化合物である化合物、及び、R¹ (R¹⁰) がフェニルである化合物の一部についてのみ調査を行った)。(PCT第17条(2)(a)(ii), PCT規則33. 3(b))

第II欄の続き

請求の範囲1及び16に記載の式1及び式1'で表される化合物は、C欄で引用した文献に記載されているように、多数の公知化合物を含んでおり、これらの公知化合物が、 β アミロイド生成抑制剤やアルツハイマー病治療剤を含む様々な医薬として用いられることも知られているので、請求の範囲1及び16は新規性を有しないと考えられる。

そのため、請求の範囲1及び16と、上記式1及び式1'で表される化合物の構造についてそれぞれ異なった観点から限定を行っている請求の範囲2-13, 17-29に記載された発明の相互間には、先行技術を超える特別な技術的特徴を共有する関係があるとは認められない。(国際調査ガイドライン第VII章9.)

したがって、請求の範囲1-30には、その数と範囲を特定することはできないが、単一の一般的発明概念を形成しない複数の発明が含まれていることは明らかである。(PCT規則13.2, 同規則13.3)

なお、第I欄2.に示したように、すべての請求の範囲について完全に調査をすることはできなかったが、請求の範囲の記載が著しく不明瞭であり、この国際出願に含まれる複数の発明の数と範囲を特定できないため、出願人に追加調査手数料の納付を求めなかった。

A欄. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

C07D215/38, C07D231/38, C07D239/26, C07D241/12, C07D277/44, C07D417/12,
C07F7/18